

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

838

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RENÉE DÉROT-PICQUET

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris.

Née le 12 Juillet 1906, à Paris.

LES HÉPATONÉPHRITES

Président : M. RATHERY, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE

1936

LES HÉPATONÉPHRITES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RENÉE DÉROT-PICQUET

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris.

Née le 12 Juillet 1906, à Paris.

LES HÉPATONÉPHRITES

Président : M. RATHERY, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	L. BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	FIÉSSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO.
	{ GOSSET.
	{ GREGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	P. DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE
	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE.	Pathologie chirurgi- cale.	LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
BARIETY.	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
BÉNARD (Henri) . . .	Pathologie médicale	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
BERNARD (Et.) . . .	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI . . .	Neurologie et Psychia- trie.
BESANÇON (Jul.) . .	Hydrologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgi- cale.
BOULIN	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	MOREAU	Pathologie médicale.
CATHALA	Pathologie médicale	MOULONGUET . . .	Pathologie chirurgi- cale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale	MOUQUIN	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	OBERLING	Anatomie patholo- gique.
DOGNON	Physique.	PETIT-DUTAILLIS. .	Pathologie chirurgi- cale.
FEY	Urologie.	PIÉDELIÈVRE . . .	Médecine légale.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.	PORTES	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	RENARD	Ophthalmologie.
GASTINEL	Bactériologie.	RICHET	Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgi- cale.
GAYET	Physiologie.	TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
GIROUD	Histologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	VIGNES	Obstétrique.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngol.	WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.
HAZARD	Pharmacologie.		
HUGUENIN.	Anatomie patholog.		
JOANNON	Hygiène.		
LABBÉ (Henri) . . .	Chimie biologique.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUEJOUL	Obstétrique.		
LAROCHE (Guy) . . .	Pathologie médicale.		
LELONG	Pathologie médicale.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LEROUX.	Anatomie patholo- gique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER . . .	
CHIRAY		HEITZ-BOYER . .	
DONZELOT. . . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN.		SCHWARTZ . . .	
VALLÉRY-RADOT .		VELTER	
(Pasteur)			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUENIOT			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL . . .			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON MARI

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur Agrégé,
Médecin de l'Hôpital Bichat,
Membre de l'Académie de Médecine.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FR. RATHERY

Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique,
Médecin de la Pitié,
Membre de l'Académie de Médecine.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages.

1926. M. LE PROFESSEUR WIDAL (in Memoriam).

1927. M. LE PROFESSEUR DELBET.

1927. M. LE PROFESSEUR ACHARD.

1932. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNES.

Externat.

1928. M. LE DOCTEUR MILHIT.

1929. M. LE PROFESSEUR LAUBRY.

1930. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR VALLERY-
RADOT.

1931. M. LE PROFESSEUR MATHIEU.

A MES CONFÉRENCIERS

M. LE DOCTEUR ESCALIER, Médecin des Hôpitaux.

M. LE DOCTEUR GARNIER.

LES HÉPATONÉPHRITES

INTRODUCTION

La conception de l'hépatonéphrite est de date assez récente. L'association de lésions hépatorénales chroniques a été, en effet, entrevue par Rayer dans la syphilis mais c'est Lancereaux qui semble avoir signalé le premier en 1882 l'existence d'une atteinte rénale au cours des ictères graves. Ces travaux furent confirmés par Bouchard, puis par Richardière¹ qui en 1890 crée le mot d'*Hépatonéphrite*. Quelques années après, les thèses de Laederich et de Ribot attirent à nouveau l'attention sur les troubles simultanés des fonctions hépatiques et rénales. Mais c'est surtout depuis vingt ans que ce syndrome a été étudié.

Le point de départ des recherches actuelles a été l'identification par Inada et Ido de la spirochétose ictérohémorragique. Cette affection dont les travaux de Mathieu, de Weil, de Widal et Abrami, ainsi que, peut être, ceux plus anciens encore de Kelsch et Kiener voire même de Larrey, avaient pressenti l'autonomie, apparut pendant la dernière guerre, comme une maladie fréquente. Les études de Garnier et Reilly, de Costa et Troisier, de Martin et Pettit, de Stockes et Ryle, de Uhlenhuth et Fromm, en précisèrent les symptômes cliniques et soulignèrent les caractères hépatonéphritiques qu'avait dans la plupart des cas la maladie. Dès lors s'accusa une tendance à rattacher à la spirochétose toutes les manifestations hépatorénales : et l'on tendit à lui annexer par

1. *Semaine médicale*, 1890, p. 401.

exemple les azotémies préictériques de Lemierre et les néphrites avec ictère d'Ameuille. Tapie en 1929 n'hésite pas à rattacher à la spirochétose une hépatonéphrite d'apparence cryptogénétique. Une réaction contre cette tendance ne devait pas tarder à se dessiner.

Cette réaction découlait de l'étude de nouvelles étiologies toxiques ou infectieuses. A un premier cycle de recherches se rattachent les travaux sur les intoxications par la phényl-quinoléine (Chabrol, Fiessinger, Caïn), le tétrachloréthane (Fiessinger, Brodin et Wolff), le saturnisme aigu (Rathery et Michel) et surtout l'apiol (Trillat et Thiers, Laederich, Flandin, Brulé, François et Vague) isolant au cours de ces diverses intoxications des cas typiques de syndromes hépatonéphritiques tandis que sur le plan expérimental, l'hépatonéphrite provoquée par les sels d'urane fait l'objet de la thèse de Traissac inspirée par Mauriac. Ces diverses recherches confirmèrent l'importance des étiologies toxiques déjà attestée par les travaux plus anciens concernant les intoxications par le phosphore, le chloroforme et les champignons. Parmi les étiologies infectieuses, cependant, l'attention est attirée sur les hépatonéphrites à *perfringens* décrites dès 1910 par Widal, Lemierre, Abrami et Kindberg, et étudiées notamment par Carnot, Harvier, Loeper, Jeannin et la thèse de M. A. Weill. D'autres cas d'hépatonéphrites sont attribués au pneumocoque, au staphylocoque, au bacille de Pfeiffer, au paratyphique B, au colibacille, etc. La fièvre jaune apparaît comme une hépatonéphrite tellement typique que Noguchi lui-même arrive à confondre avec elle certains cas d'hépatonéphrites spirochétosiques.

Ainsi le syndrome hépatorénal se montre plus fréquent qu'on ne l'eût cru tout d'abord et cette fréquence est encore accrue par l'isolement des hépatonéphrites cryptogénétiques auquel collaborent Labbé, Lemierre, Pasteur Vallery-Radot et Pr. Merklen qui, à ce propos, remet en honneur le terme créé par Richardière.

Tandis que se poursuivaient les travaux étiologiques, il devenait utile de classer les faits nouveaux ainsi établis et de dégager les caractéristiques humérales du syndrome. C'est

à cet ordre de recherches que se rattachent les Mémoires de Pasteur Vallery-Radot et Dérot, de Gaujoux et Brahic, et plus récemment la remarquable thèse de Vague. Il nous a semblé utile malgré l'importance de tous ces travaux de revenir sur différents points concernant les aspects cliniques des syndromes hépatonéphritiques et plus spécialement les limites qui doivent leur être assignées.

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITION DE L'HÉPATONÉPHRITE

Un premier point lorsqu'on aborde la question des hépatonéphrites aiguës est de définir à quelles maladies ce terme doit être réservé. A première vue la chose semble facile : toute affection simultanée du foie et des reins paraît répondre à la définition. Une conception aussi compréhensive nous paraîtrait cependant défectueuse, elle réunirait en effet des cas disparates et grouperait, à côté de la spirochétose maladie où la lésion rénale et la lésion hépatique ont une cause commune des cas où les deux lésions sont de causes différentes. Par exemple une cirrhose de Laënnec compliquée d'albuminurie causée par une injection de diurétiques mercuriels, serait d'après cette définition une hépatonéphrite.

Nous proposons donc comme premier correctif de limiter l'appellation d'hépatonéphrite aux cas où une cause commune est responsable de l'altération du foie et des reins.

Mais cette première réserve elle-même ne nous paraît pas suffisamment explicite, elle aboutirait en effet à faire rentrer dans le cadre des hépatonéphrites des cas où l'on verrait par exemple se succéder au cours d'une même évolution un ictère et une néphrite. Il est indiscutable que ces cas ne méritent pas d'être individualisés, à aucun moment en effet ne s'est trouvé réalisé ce syndrome si spécial où s'intriquent étroitement les signes rénaux et hépatiques. Il faut donc modifier le concept primitif et nous proposons que la définition de l'hépatonéphrite soit ainsi donnée :

On appelle hépatonéphrite une maladie caractérisée par l'évolution simultanée de manifestations hépatiques et rénales, étroi-

tement intriquées, dépendant d'altérations de ces deux organes apparemment déterminées par l'action d'une seule et même cause infectieuse ou toxique.

A côté de ces cas bien limités, et qui forment un tout du point de vue clinique, l'on pourra parler de syndromes hépatorénaux transitoires au cours par exemple d'une urémie chronique temporairement compliquée d'ictère ou au cours d'une hépatite temporairement compliquée d'albuminurie. Il vaut mieux réserver le nom d'hépatonéphrite aux cas où durant toute la maladie les lésions rénales et hépatiques sont intriquées. C'est d'ailleurs dans ce sens que le mot est employé en clinique journalière et notre définition ne vise qu'à codifier ce que l'usage a établi.

* * *

Notre définition ne tient pas compte de l'anatomie pathologique, nous donnons de cela deux raisons :

1^o Souvent les hépatonéphrites sont curables et par conséquent la donnée anatomique manque.

2^o Même si les lésions anatomiques peuvent être étudiées, nous ne croyons pas que la constatation de lésions hépatiques et rénales puissent être considérées comme un test indispensable, en effet il peut y avoir une extrême disproportion entre l'atteinte fonctionnelle du foie ou du rein et la lésion visible de ces organes. Le meilleur exemple en est la spirochétose hémorragique maladie au cours de laquelle l'on peut constater un ictère intense, une azotémie très élevée et des lésions hépatiques ou rénales à peine appréciables. Plus que le degré des lésions anatomiques ce qui intéresse le clinicien, c'est le degré du trouble fonctionnel. Aussi est-ce sur ce trouble que nous basons notre définition quel que soit par ailleurs le substratum anatomique de ce trouble. Il est possible que l'avenir amène une révision de cette conception, pour le moment l'échec complet des tentatives de classification anatomique des néphrites, les difficultés auxquelles se heurtent les tentatives de classification anatomique des cirrhoses nous paraissent légitimer une définition physiopathologique de l'hépatonéphrite.

* * *

Une question subsidiaire à résoudre est celle de savoir si l'on doit encore parler d'hépatonéphrite quand les symptômes hépatorénaux sont au second plan ou bien si ce terme doit être réservé aux cas cliniques dont l'évolution est dominée par les signes d'ordre hépatique et rénal. À notre avis le terme d'hépatonéphrite s'applique à tous les cas où les signes d'atteinte du foie et du rein sont étroitement intriqués dans leur évolution.

Nous groupons indifféremment parmi les hépatonéphrites des cas tels que la spirochétose ictérohémorragique où l'atteinte hépatorénale constitue presque toute la maladie, et des cas tels que certaines pneumonies bilieuses où le syndrome hépatorénal n'est qu'une complication.

CHAPITRE II

LES ÉLÉMENTS DU SYNDROME HÉPATONÉPHRITIQUE

Le syndrome hépatonéphritique comporte des symptômes de deux ordres : des symptômes cliniques, des symptômes humoraux.

LES SYMPTÔMES CLINIQUES

Les symptômes cliniques peuvent être groupés en quatre syndromes principaux auxquels se surajoutent de manière inconstante quatre syndromes secondaires.

Les syndromes principaux sont :

- le syndrome hépatobiliaire ;
- le syndrome urinaire ;
- le syndrome hémorragique ;
- le syndrome nerveux.

Les syndromes secondaires sont :

- le syndrome digestif ;
- le syndrome général ;
- le syndrome cardiovasculaire ;
- le syndrome œdémateux.

a) Syndrome hépatobiliaire.

Ce syndrome comprend deux ordres de signes : l'ictère, les modifications de volume du foie.

L'ictère. — L'ictère est souvent le signe dominant de l'hépatonéphrite. Il ne semble pas, comme on l'avait cru tout

d'abord que l'existence d'un barrage rénal gênant l'élimination des pigments favorise son intensité. Celle-ci est, en effet, essentiellement variable. A côté de cas ressortissant surtout à la spirochétose où l'ictère est de teinte orangée, on peut observer des colorations jaune citron ou jaune clair, il est même remarquable que dans certaines hépatonéphrites sévères la teinte jaune soit à peine accusée. A côté de l'ictère franc l'on peut observer des cas où tout se borne à du subictère des muqueuses et des conjonctives. Parfois même comme l'ont montré Pasteur Vallery-Radot et Dérot, seul l'examen du sang montrant une cholémie accrue permet d'affirmer la rétention pigmentaire. La teinte de cet ictère peut être modifiée encore par la congestion sous-jacente c'est alors la teinte chaudron ou grenade mûre de ce que Vague appelle l'ictère congestif.

La rétention pigmentaire s'accompagne de manière inconstante d'une décoloration des matières. Quant aux urines, elles sont foncées, hautes en couleur, elles contiennent des pigments normaux en cas d'ictère franc, de l'urobiline en cas de subictère ainsi que nous le verrons plus loin.

Dans le sang la cholémie¹ est augmentée dans une proportion variable suivant les cas.

Si l'ictère est constant, la bradycardie ne l'est certainement pas, elle est même notée avec une rareté relative dans les observations que nous avons consultées. Le prurit est plus fréquent mais rien ne permet chez ces malades qui sont en même temps souvent des azotémiques d'en faire un signe de rétention de sels biliaires. Dans les urines, la réaction de Hay est tantôt présente tantôt absente. Nous ne possédons que peu de documents sur la cholangémie.

1. Pour Hijmann van den Bergh, la bilirubine sanguine ne donne dans les hépatonéphrites ni une réaction directe, ni une réaction indirecte mais une *réaction diphasique*. La réaction avec le diazo-réactif commence en effet immédiatement mais n'est terminée qu'après un temps assez long. H. Hartog qui a établi la courbe de la réaction avec un bicolorimètre pense que cette réaction est due à un mélange de bilirubine directe et indirecte présentes en même temps dans le sérum. L'ictère des hépatonéphrites serait, par conséquent le résultat d'un double processus d'hépatite et d'hémolyse.

Nous trouvons toutefois quelques observations sur ce sujet dans les thèses de Bariéty¹ et Jean Cottet². Bariéty dans deux cas de spirochétose n'a pas trouvé de sels biliaires dans le sérum sanguin (Obs. 8 et 9) alors que la réaction de Hay était positive. Cottet qui utilise une technique plus récente relate quatre observations : trois concernent des hépatonéphrites spirochétosiques et une un cas d'hépatonéphrite aiguë cryptogénétique. Dans l'observation 178 (spirochétose), les taux respectifs d'acide cholalique et de bilirubine ont été les suivants : 5^e jour, 0 gr. 034 et 0 gr. 80 ; 10^e jour, 0 gr. 034 et 0 gr. 66 ; 16^e jour, 0 gr. 030 et 0 gr. 20 ; 26^e jour, 0 gr. 028 et 0 gr. 26 ; 46^e jour, 0 gr. 000 et 0 gr. 40. Dans l'observation 218 (spirochétose), il y avait 0 gr. 060 d'acide cholalique et 0 gr. 660 de bilirubine.

Dans l'observation 302 (spirochétose), 0 gr. 020 d'acide cholalique et 0 gr. 760 de bilirubine. Dans l'observation 235 (hépatonéphrite cryptogénétique), les taux furent respectivement de : 2^e jour, 0 gr. 022 et 0 gr. 400 ; 5^e jour, 0 gr. 012 et 1 gr. 14 ; 14^e jour, 0 gr. 000 et 0 gr. 845 ; 28^e jour, 0 gr. 000 et 0 gr. 150.

D'après les travaux de Cottet, les observations 178, 235 et 302 font preuve d'une dissociation pigmentocholalique très accentuée. La même dissociation se retrouve mais moins nette dans l'observation 218.

Il semble donc que l'hépatonéphrite donne lieu à un ictère fréquemment dissocié, ce qui la rapproche d'un ictère infectieux banal.

Il reste à discuter les variations du taux de la cholestérolémie. Les quelques observations qui ne sont pas muettes sur ce sujet tendraient à indiquer qu'il y a fréquemment hypcholestérolémie et non pas élévation du taux du cholestérol. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Si l'on résume donc les éléments d'ordre ictérique observés dans les hépatonéphrites un seul apparaît comme constant : la rétention pigmentaire. Elle s'associe habituellement mais non toujours à une rétention saline, la cholestérolémie demeurant par contre plus souvent basse qu'élévée. Ces caractères de l'ictère sont en accord avec son origine hépatique.

Les modifications de volume du foie. — Les modifications

1. Bariéty. *Des sels biliaires* (Arnette, édit., 1927).

2. Cottet Jean. *Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang*. Le François, édit. 1935.

de volume du foie sont inconstantes, la plus habituellement observée dans les hépatonéphrites aiguës est une augmentation de volume de l'organe qui demeure cependant lisse, régulier et qui peut parfois devenir légèrement douloureux. Dans les hépatonéphrites chroniques il est fréquent de noter une modification d'un autre ordre. C'est la présence d'un foie hypertrophié mais dur et irrégulier. Cette modification est à peu près exclusivement réalisée par la syphilis. A l'hypertrophie du foie peut s'associer une hypertrophie de la rate.

A l'étude de ce syndrome hépatobiliaire se rattache la question des épreuves du fonctionnement hépatique. Leur étude dans les hépatonéphrites est assez peu avancée ; l'interprétation des résultats est faussée par la présence des lésions rénales. Nous retrouverons la même objection en ce qui concerne les épreuves rénales.

b) Syndrome urinaire.

Le deuxième syndrome principal dans les hépatonéphrites est le syndrome urinaire. Il groupe des symptômes rénaux et des symptômes en rapport avec l'ictère. On note, en effet, des modifications portant sur le taux de la diurèse, la concentration en urée et chlorures ; signes auxquels s'ajoutent la présence d'albumine, la présence de cylindres, la présence de sels et de pigments biliaires. Chacun de ces éléments peut varier indépendamment l'un de l'autre et cela dans des sens divers

Modifications du taux de la diurèse. — Ces modifications consistent en général en une oligurie qui va fréquemment jusqu'à l'anurie mais il est des cas où pendant toute la maladie la quantité d'anurie demeure relativement élevée. En règle toutefois une crise polyurique accompagne la guérison.

Concentration en urée. — La question de la concentration de l'urine en urée mérite de retenir l'attention car elle met en jeu la question de l'azotémie hépatique. Dans un grand nombre de cas l'abaissement du taux de l'urée urinaire atteint

un degré tel que l'abaissement du pouvoir de concentration du rein ne fait aucun doute. L'on trouve des taux d'urée de 5 grammes, 6 grammes par litre. Dans une observation d'Harvier la concentration urinaire en urée est de 9 gr. 75 alors que le taux de l'azotémie uréique est de 8 gr. 40. Dans une observation de Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine, Hamburger et M^{lle} Gauthier-Villars, ce taux s'abaisse même à 1 gr. 95 alors que l'urée sanguine était 2 gr. 30, à 2 gr. 40 pour une urée sanguine de 2 gr. 80, à 1 gr. 70 pour une urée de 3 gr. 05, à 3 gr. 16 pour une urée sanguine de 3 gr. 30, à 4 gr. 14 pour une urée sanguine de 4 gr. 10 et à 5 gr. 14 pour une urée sanguine de 4 gr. 20. Ce dernier fait est remarquable car non seulement le rein avait perdu tout pouvoir de concentration vis-à-vis de l'urée mais encore certains jours il paraissait la retenir comme l'indique la comparaison des taux d'urée urinaire et d'urée sanguine. Il s'agit d'un phénomène paradoxal dont l'observation ci-dessus est à notre connaissance le seul exemple. Dans d'autres cas au contraire le pouvoir de concentration du rein paraît conservé et même normal à un examen superficiel. Si l'on examine de plus près les faits il n'en est cependant pas ainsi. La physiologie nous enseigne en effet que le rein est normalement capable de concentrer l'urée au taux de 50 grammes par litre d'urine. Pour qu'il atteigne ce taux deux conditions sont nécessaires : un apport massif d'urée, une réduction de la diurèse.

La première condition est réalisée dans la plupart des hépatonéphrites. Une première preuve en est fournie par l'examen du sang qui montre une élévation du taux de l'urée souvent considérable. Or si l'on tient compte de la diffusibilité de l'urée, cette hyperazotémie uréique témoigne la présence dans l'organisme d'une masse souvent très importante d'azote uréique. Une preuve supplémentaire de cette rétention massive d'urée apparaît quand de tels malades guérissent. Il y a lors de la convalescence une décharge d'azote uréique qui peut se chiffrer par plusieurs centaines de grammes en quelques jours.

Reste la deuxième condition, elle est évidemment réalisée aussi quand le malade est oligurique, ce qui est le cas le plus

fréquent. Nous sommes donc en droit de penser que lorsqu'un malade hyperazotémique urinant quelques centaines de grammes concentre son urée urinaire à 20 ou 25 ou 30 grammes et d'une manière générale à moins de 50 grammes, il présente un abaissement du pouvoir de concentration de son rein. L'azotémie dont il est atteint sera peut-être une « azotémie par surcroît », selon l'expression de Castaigne, ce ne sera pas une azotémie extrarénale. La concentration fortuite a ici la valeur d'une concentration maxima.

Un trouble du pouvoir de concentration du rein est encore vraisemblable dans des cas comme celui de Maurice Bosson où le malade atteint de spirochétose ictérique urinait 700 grammes et atteignait la concentration uréique de 43 gr. 58.

Les faits sont moins probants quand existe une polyurie. Une observation de spirochétose de Reilly donne par exemple les chiffres suivants : C. — 10^e jour diurèse 3.500, urée des 24 heures 97.61 — 12^e jour diurèse 4.800, urée des 24 heures 56 gr. 06, 16^e jour diurèse 2.250, urée des 24 heures 37, 71. Dans de tels cas il est quasi impossible de savoir si la concentration uréique était modifiée. La plupart du temps en clinique de tels faits correspondent malgré tout à une lésion rénale décelée par les symptômes associés. La polyurie gêne cependant pour préciser le trouble de l'élimination uréique.

Il n'en demeure pas moins que dans la plupart des cas, la preuve d'un abaissement de la concentration uréique peut être faite dans les hépatonéphrites.

Chlorurie. — L'étude de l'élimination du chlorure de sodium paraît aboutir à des conclusions moins nettes. Certes il existe la plupart du temps durant la maladie une diminution de la chlorurie, suivie d'une débâcle de chlorures en cas de guérison, mais il est impossible de dire si cette rétention est due à un barrage rénal ou à des facteurs extrarénaux. En effet le métabolisme du chlorure de sodium, déjà infiniment complexe chez les sujets normaux, est, de plus, profondément modifié au cours des hépatonéphrites et cela non seulement du fait de la lésion rénale mais encore du fait de l'atteinte hépatique et de la dénutrition.

Il nous est impossible d'insister sur l'*indoxylurie*, la *créatinurie*, la *créatininurie* et les autres éliminations azotées. Les documents sur ces sujets sont des plus restreints et ne paraissent pas faire ressortir des modifications propres aux hépatonéphrites. Quant aux divers coefficients azotémiques nous les étudierons plus loin.

Albuminurie. — L'*albuminurie* est un signe précieux de la maladie. Signe de constatation facile, nous la considérons comme un élément presque indispensable du syndrome hépatonéphritique. Sa présence suffit en effet à affirmer l'existence d'un trouble rénal ainsi que l'a montré à diverses reprises F. Rathery. Pour que ce signe permette d'affirmer la lésion rénale il faut toutefois, cela va sans dire, que les causes d'erreurs dues à la présence de sang, de mucus, etc., soient éliminées. Nous pensons en outre que pour qu'on puisse parler d'hépatonéphrite il est indispensable que l'albuminurie ait été constatée à plusieurs reprises ou, si elle est transitoire, il faut qu'elle s'associe à d'autres troubles rénaux. Cette distinction est spécieuse. Elle nous paraît cependant justifiée par la clinique. Un malade atteint d'ictère catarrhal qui a un jour un léger louche d'albumine est évidemment atteint d'hépatonéphrite au sens littéral du terme, néanmoins ce malade se comportera comme un ictérique, le traitement que nous lui imposerons sera celui d'un ictère. Quand nous parlerons de lui, nous l'envisagerons comme un ictérique. Par contre si l'albuminurie est abondante, persistante ou accompagnée d'azotémie et de cylindrurie, les choses changent, le malade est en effet atteint alors « de manifestations hépatiques et rénales suffisamment importantes pour dominer le tableau clinique » et le cas devient conforme à notre définition clinique.

Culot de centrifugation. — L'*examen du culot de centrifugation* est un temps capital de l'examen. L'on peut noter des leucocytes, des hématies. L'on s'attachera surtout à la recherche des cylindres, non pas des cylindres hyalins mais surtout des cylindres granuleux ou épithéliaux. Leur pré-

sence traduit en effet une desquamation des tubes sécréteurs et partant une lésion rénale. Leur présence habituellement associée à celle de l'albuminurie est l'un des symptômes les plus caractéristiques de la participation rénale au cours de l'hépatonéphrite.

Pigments et sels biliaires. — A ces symptômes rénaux la présence d'ictère ajoute habituellement la présence de pigments et de sels biliaires. Les pigments sont tantôt des pigments vrais donnant la réaction de Gmelin, tantôt de l'urobiline. Dans les hépatonéphrites aiguës à la période d'état, les pigments peuvent être moins abondants que ne le laisserait penser l'intensité de l'ictère. Ce fait associé à une augmentation brusque de la cholurie lors de la convalescence donne à penser qu'une véritable rétention rénale des pigments se produit lors de la période d'état. La cholalurie est également fréquente lors des hépatonéphrites. Elle n'est cependant pas constante et un grand nombre d'hépatonéphrites aiguës rentrent dans le cadre des rétentions biliaires dissociées. Dans les hépatonéphrites chroniques l'élimination urinaire de pigments et de sels biliaires peut ou manquer complètement ou n'exister que de manière intermittente.

c) **Syndrome hémorragique.**

Le syndrome hépatobiliaire, les éléments rénaux du syndrome urinaire doivent par définition être considérés comme constants dans l'hépatonéphrite. A côté d'eux prennent place de manière habituelle deux autres ordres de signes : les symptômes hémorragiques, les symptômes nerveux, de physiologie plus complexe, de fréquence moindre.

Le syndrome hémorragique est d'importance variable et à côté de syndromes nets que caractérisent la présence d'hémorragies et de purpura existent des cas frustes où seules les épreuves de laboratoire décèlent la présence du trouble sanguin. Les hémorragies peuvent se produire en un point quelconque. On peut observer des épistaxis, des gingivorra-

gies, des hémorragies digestives, des hémoptysies. Il est remarquable que l'hématurie soit relativement rare en dehors des hématuries microscopiques mentionnées lors de l'étude du syndrome urinaire. L'abondance de ces hémorragies varie. Vague distingue à juste titre : les petits accidents ou hémorragies bénignes existant surtout au début de l'évolution et qui seraient surtout d'ordre congestif ; les grands accidents ou hémorragies graves de localisation essentiellement digestive, qui mettent en danger la vie du malade et dans la pathogénie desquelles le trouble humoral serait prépondérant.

Le purpura et les ecchymoses peuvent exister également au cours des hépatonéphrites. Leur apparition nous a toujours semblé d'un pronostic fâcheux.

Quant aux épreuves de laboratoires classique qui sont le temps de saignement, le temps de coagulation, le signe du lacet, leur recherche donne des résultats variables. Habituellement l'on a affaire à un syndrome mixte hémogénohémophilique, un peu moins fréquemment les modifications portent essentiellement sur le temps de saignement indiquant un syndrome hémogénique. Il est beaucoup plus rare d'observer des modifications à prédominance hémophilique, par contre, comme l'ont montré P. E. Weil, Bocage et Isch-Wall, le taux des plaquettes est souvent diminué. Ces résultats sont en accord avec ce que Rathery d'une part, Pasteur Vallery-Radot et Dérot de l'autre ont noté dans les néphrites chroniques. L'importance de ces épreuves est très grande, leur rôle ne se borne pas à permettre un classement, mais elles ont une valeur diagnostique. Dans les cas d'hépatonéphrites frustes sur lesquels Pasteur Vallery-Radot et Dérot ont attiré l'attention, le seul symptôme décelant une diathèse hémorragique est habituellement l'allongement du temps de saignement.

A propos de ce syndrome hémorragique, se pose actuellement une question d'ordre pathogénique. Longtemps rattaché à l'insuffisance hépatique, ce syndrome a fait l'objet d'études qui ont récemment établi la participation de la rate dans sa production.

Le fait que les expériences d'Abrami et Fouquet ont été faites chez des animaux intoxiqués par le phosphore et atteints de ce fait d'une hépatonéphrite, nous amène à les résumer brièvement. Ces auteurs étudiant les modifications sanguines chez des animaux intoxiqués par le phosphore, les uns normaux, les autres préalablement splénectomisés ont mis en évidence le rôle empêchant de la splénectomie sur le syndrome hémorragique.

Il semble donc difficile de rattacher désormais sans réserves le syndrome hémorragique à une origine hépatique. C'est ce qui nous conduit à le considérer dans les hépatonéphrites comme un syndrome à part qui peut exister ou être absent. La clinique d'ailleurs confirme ces vues.

d) **Syndrome nerveux.**

Le syndrome nerveux groupe des éléments disparates d'ordre infectieux ou toxique. Ceux-ci sont en rapport les uns avec l'insuffisance hépatique, les autres avec l'insuffisance rénale, les autres encore avec des modifications de pathogénie inconnue. Là encore il s'agit d'un syndrome spécial qu'il est difficile d'intégrer parmi les signes rénaux plutôt que parmi les signes hépatiques. Ce syndrome peut en outre manquer, il en est ainsi notamment dans les hépatonéphrites frustes. Lorsqu'on étudie analytiquement les manifestations nerveuses, l'on constate qu'elles se ramènent à trois manifestations principales : le délire, les signes de dépression, les signes méningés, et à un certain nombre de manifestations secondaires. Ces syndromes peuvent exister isolément, simultanément, ou se succéder au cours de l'évolution chez un même malade.

Délire. — Le délire est constant dans les hépatonéphrites graves. C'est habituellement un délire doux et tranquille, simple marmottement de paroles inintelligibles. C'est plus rarement semble-t-il un délire violent de paroles et d'actions se produisant surtout à l'approche de la nuit.

Symptômes de dépression. — Les phénomènes dépressifs sont au minimum un état d'abattement, de somnolence

accompagné d'obnubilation, d'asthénie et d'un certain degré de désorientation. Cet état rappelle d'assez près le tuphos, il s'en distinguerait pour Vague par le fait que ces malades répondent encore à un interrogatoire et ont une sorte d'angoisse lorsqu'ils sortent de leur prostration. A un degré de plus, cet état de torpeur s'accroît jusqu'au coma, mais il ne s'agit que rarement et très tardivement de coma complet. Habituellement il s'agit plutôt d'un subcoma mêlé de gémissements, rappelant le coma avec angoisse que l'on observe chez les azotémiques à la phase terminale.

Réaction méningée. — Le syndrome méningé de l'hépatonéphrite est en général assez fruste. Il est caractérisé par de la céphalée, de la rachialgie, des myalgies, symptômes qui sont souvent associés à une hyperesthésie marquée, tandis que la raideur apparaît discrète lors de la mobilisation de la nuque et lors de la recherche du signe de Kernig. Nous n'avons pas en vue ici les méningites microbiennes qui constituent une véritable complication, mais les cas où aucun germe ne peut être invoqué et où la ponction lombaire donne des résultats sensiblement normaux. La méningite paraît être alors en rapport avec une autointoxication, conséquence de l'insuffisance hépatorénale. Fiessinger incrimine avec vraisemblance l'action toxique des polypeptides rachidiens.

En dehors du délire, de la torpeur, des symptômes méningés, on peut, au cours des hépatonéphrites, noter la présence avec une certaine fréquence d'une *dyspnée toxique* généralement à rythme de Cheyne-Stokes, plus rarement à rythme de Kusmauhl.

e) **Les syndromes secondaires.**

Nous serons brefs en ce qui concerne l'étude des syndromes secondaires d'ordre digestif général, anémique, cardiovasculaire et œdémateux.

Manifestations digestives. — Les manifestations digestives comprennent des douleurs épigastriques souvent vio-

lentes accompagnées de sensation pénible d'angoisse ; des vomissements tantôt espacés, tantôt incoercibles ; de la diarrhée ou de la constipation. En cas de syndrome hémorragique net existent des hématoméses, des hémorragies intestinales.

Signes généraux. — Les manifestations d'ordre général comprennent les modifications thermiques, l'amaigrissement. La température est tantôt élevée, tantôt normale ou abaissée. L'hypothermie a fait l'objet de discussions pathogéniques. Il est indiscutable qu'elle indique l'existence d'un syndrome toxique d'ordre sévère dans la production duquel la rétention azotée joue peut-être un rôle. De même que dans les hépatites l'amaigrissement est toujours marqué dans les hépatonéphrites quelle que soit leur cause, il est souvent même remarquablement intense.

Signes cardiovasculaires. — Les signes cardiovasculaires sont inconstants et variables. Dans les hépatonéphrites aiguës le pouls est en général rapide. Le cœur peut être arythmique et assourdi. La tension artérielle est presque toujours abaissée dans les hépatonéphrites aiguës. Ce symptôme est peut-être à rapprocher de la vasodilatation périphérique tant superficielle que profonde sur laquelle insiste Vague. Dans certains cas, des phénomènes de collapsus cardiovasculaires peuvent se produire (Costa et Troisier, Pagniez, Mollaret, Marchal, Boulin). Dans les hépatonéphrites chroniques au contraire il y a habituellement de l'hypertension.

Anémie. — L'anémie est quasi constante au cours des hépatonéphrites aiguës. Elle est importante dans les hépatonéphrites apoliques, saturnines et même spirochétosiques. L'hémolyse est certainement en cause dans certains cas ainsi qu'en font foi la présence d'hémoglobinémie et d'hémoglobinurie. Dans d'autres cas l'intervention d'un processus hémolytique ne peut être faite, il est vraisemblable cependant que ce mécanisme est très souvent en cause, seul il peut expliquer par exemple l'abaissement à 750.000 du taux des

hématies constaté dans l'hépatonéphrite saturnine de RATHERY et MICHEL : des hémorragies mêmes répétées peuvent difficilement rendre compte d'un tel appauvrissement du sang en globules rouges.. La résistance globulaire peut être modifiée dans un sens variable. La présence d'hématies granulofilamenteuses a été notée. La formule blanche traduit des modifications de types divers : leucocytose ou leucopénie, polynucléose ou lymphocytose, peut-être en rapport avec les facteurs étiologiques.

Œdèmes. — Reste la question du *syndrome œdémateux*. Bien que la polyurie critique qui marque la fin des hépatonéphrites curables indique une rétention hydrique que confirme la baisse de poids observée durant cette période, l'œdème est rare. Sa présence est notée toutefois dans certaines observations. Son origine est complexe, CAROLI et CACHERAT viennent en effet de relater sa présence dans un cas d'hépatite en dehors de toute manifestation rénale.

LES COMPLICATIONS

En dehors de ces symptômes, on peut constater des signes cliniques qui constituent de véritables complications.

Complications respiratoires. — Les *complications respiratoires* peuvent être précoces ou tardives. Ayant l'allure d'une bronchopneumonie ou d'une congestion pulmonaire, elles peuvent être dues soit à l'action du germe causal, soit à l'intervention d'une infection secondaire. C'est au premier type qu'appartiennent les symptômes pulmonaires du début de la spirochétose (MERKLEN et WEISS) et peut-être ceux de certaines hépatonéphrites à staphylocoques ou à bacille de PFEIFFER.

Complications méningées. — Les *complications méningées* sont notées dans un certain nombre de cas. On doit en effet considérer comme des complications les méningites microbiennes dues à la localisation directe d'un germe sur les

méninges : spirochète (Costa, Troisier, Bocquien), pneumocoque (Savy et Thiers), colibacille (Rathery, Dérot et Ferroir) Ces méningites peuvent être latentes comme le notent Savy et Thiers qui groupent ces faits sous le nom de méningohépatonéphrites.

Autres complications. — On trouve mentionnées dans certaines observations concernant essentiellement des hépatonéphrites apioliques ou à perfringens des symptômes de *tétanie* : contractures, S. de Chvostek, de Weiss, de Trouseau. Ces symptômes ne s'accompagnent pas forcément d'hypocalcémie ou de modifications de la réserve alcaline. Flandin envisage la possibilité de les rattacher à une origine centrale.

On peut encore noter comme complications des *polynévrites* (apiol, spirochètose), des *névralgies*, des *complications sensorielles* : iridochoréïdite (Rathery, Dérot et Ferroir : hépatonéphrite à colibacilles).

Dans l'ordre cutané l'on peut observer des *éruptions diverses* et notamment de l'urticaire (Fiessinger, Brodin et Wolff : tétrachloréthane).

* * *

En résumé, le syndrome hépatonéphritique peut comporter des signes nombreux.

Pour qu'on puisse en faire le diagnostic, un minimum de symptômes doit être exigé.

Il faut :

a) *des symptômes hépatiques indiscutables* : ictère, gros foie ;

b) *des symptômes rénaux indiscutables* : albuminurie nette ou persistante, cylindrurie.

c) *une étiologie commune* ou tout au moins une évolution simultanée étroitement intriquée paraissant indiquer une étiologie commune.

A ces éléments fondamentaux du syndrome se surajoutent habituellement des signes nerveux à prédominance encépha-

lique ou méningé, des signes hémorragiques, et plus rarement de l'œdème, des phénomènes hémolytiques créant autant de formes cliniques que nous étudierons plus loin.

SYNDROME HUMORAL

Les modifications humorales sont, au cours des hépatonéphrites, singulièrement importantes. Nous envisagerons successivement celles portant sur les déchets azotés, les protides, les glucides, les lipides, l'équilibre acidobasique et les éléments minéraux.

Modifications de l'équilibre azoté.

LES MODIFICATIONS DE L'ÉQUILIBRE AZOTÉ sont de beaucoup les plus importantes ; ce sont elles qui ont été le plus fréquemment étudiées. Cependant les documents concernant certains faits demeurent encore peu nombreux. L'étude des observations montre que l'on rencontre de manière presque constante dans les hépatonéphrites une élévation du taux de l'urée pouvant atteindre plusieurs grammes (8 gr. 06, Trillat et Thiers : Apiol). Le *taux de l'azote total* (Fiessinger, Thiébaud, Rathery, Dérot et Moline, Boulin), celui de l'*azote résiduel* (mêmes auteurs) peuvent être également augmentés. Des élévations du taux de la *créatinine* (Rathery et Dérot, Bariéty et Albeaux-Fernet), de la *créatine* (Dunan et Vague), des *polypeptides* (Cristol, Puech, Fiessinger), de la réaction *xanthoprotéique* (Becher, Rathery et Dérot), de l'*indoxyle* (Trillat et Thiers), de l'*acide urique* (Rathery, Dérot et Tanret) ont été rapportées. Si l'on s'en réfère à cette liste, la plupart des déchets azotés dont le taux est augmenté dans les néphrites peuvent également faire l'objet de rétention dans les hépatonéphrites. Parmi ces différents corps azotés, Rathery et Dérot se sont efforcés d'établir une classification. Pour ces auteurs l'urée, l'acide urique, la créatinine seraient des produits terminaux du métabolisme azoté normal. Ces déchets constituent à l'état normal la plus grande partie de l'azote humoral et sont relativement bien tolérés par l'organisme.

Les autres dérivés : aminoacides, polypeptides, créatine, acides phénols, ammoniacque, indoxyle constituent au contraire des produits intermédiaires du métabolisme azoté. Ils existent dans le sang à l'état normal en proportion moindre que les dérivés précédents, ils entrent pour une part prépondérante dans la composition de l'azote résiduel qui dose aussi il est vrai l'azote de l'acide urique et de la créatinine. La présence de ces corps dans le sang à l'état physiologique n'infirmes en effet nullement l'hypothèse qui envisage ces corps comme des dérivés intermédiaires. En effet, il est très vraisemblable que les réactions qui leur donnent naissance sont comme la plupart des réactions chimiques et biologiques, des réactions incomplètes et probablement réversibles. La créatine par exemple n'est pas transformée totalement en créatinine mais, à partir d'un certain taux de cette dernière, la réaction paraît s'arrêter à la manière d'un véritable système de dissociation. Différents facteurs peuvent d'ailleurs influencer sur la limite de la réaction dont l'un des mieux connu est le pH .

On peut conclure de cela que lorsque la rétention azotée porte surtout sur l'urée, l'acide urique, la créatinine, elle résulterait surtout d'un trouble de l'élimination. Lorsque la rétention porte sur les éléments du deuxième groupe, il y a probablement encore trouble de l'élimination, mais il y a en outre trouble de l'élaboration des déchets azotés. L'azote total est augmenté toujours dans le premier cas, habituellement dans le second. L'azote résiduel est augmenté surtout dans le second cas puisque dans sa composition entrent pour la plus grande part les éléments du deuxième groupe.

Le premier type de rétention indique à notre avis un trouble essentiellement rénal, le second indique l'intervention d'un trouble du métabolisme général et très probablement l'intervention d'un facteur hépatique.

* * *

Une question doit à ce propos être envisagée : existe-t-il une *azotémie hépatique* ?

Depuis les expériences classiques de circulation artificielle

hépatique de Claude Bernard, le rôle du foie dans l'uréogénèse est établi mais ce rôle est uniquement un rôle de transformation, le foie paraît le principal organe intervenant dans la désintégration des protides, il transforme en urée les déchets qu'il reçoit mais son rôle se borne à cela. La production exagérée d'azote postule un apport exagéré de déchets azotés du foie et leur transformation en urée par une glande hépatique fonctionnant bien. Dans certains ictères où cette hyperuréogénèse n'est pas discutable, ce double facteur peut être mis en évidence : il y a hyperproduction de déchets azotés du fait de la désintégration tissulaire que présentent ces malades, il y a transformation en urée de ces déchets par une glande dont la fonction uréopoiétique est conservée. Ce point étant défini, peut-on admettre que l'hyperuréogénèse suffise à elle seule en dehors de tout trouble d'élimination à créer une azotémie ? Comme l'écrit Pasteur Vallery-Radot¹ : « Réfléchissez que le rein, lorsqu'il n'est pas lésé, a un pouvoir de concentration considérable, il peut éliminer 50 à 55 grammes d'urée par litre, il semble donc difficile d'admettre une azotémie, tout au moins durable, par hyperuréogénèse seule, puisque l'excès d'urée formé s'élimine au fur et à mesure de sa formation. Une azotémie observée dans une hépatonéphrite peut donc être d'origine rénale, ou d'origine mixte hépatorénale par suite d'une formation exagérée d'urée retenue par des reins déficients. Je ne crois pas qu'elle puisse être hépatique seule. C'est à cette conclusion que parviennent aussi Merklenet Lioust. »

Cette opinion paraît en accord avec les faits. Pour employer la terminologie proposée par Castaigne : l'azotémie hépatique serait une azotémie par surcroît. Une phrase de Rathery et Dérot² résumera la question « Pour qu'il y ait hyperuréopoièse, il faut qu'il y ait apport massif de protides désintégrés que transforme le foie et ainsi la « soi-disant » azotémie hépatique postule un deuxième facteur. Elle en postule même

1. Pasteur Vallery-Radot. Les Hépatonéphrites aiguës. In *Problèmes actuels de Pathologie Médicale*, 1934, p. 315, Masson édit.

2. Rathery et Dérot. Les maladies médicales des reins, *Paris Médical*, 20 octobre 1934.

un troisième : une insuffisance d'élimination par oligurie absolue ou relative ». Avec les auteurs précédents nous admettrons donc que si l'azotémie d'origine purement hépatique est difficilement concevable, par contre un facteur hépatique peut intervenir dans certaines azotémies et notamment dans l'azotémie des ictères et des hépatonéphrites. Mais ce facteur hépatique doit se manifester non pas dans le sens d'une hyperuréogénèse mais dans celui au contraire d'une diminution de la proportion d'urée. « Une augmentation de l'urée, d'origine hépatique, écrit Rathery ¹, ne peut s'expliquer que par un hyperfonctionnement du foie en présence d'un excès de polypeptides à transformer. On s'explique difficilement une augmentation de l'urée d'origine hépatique, manifestation d'un hypofonctionnement et d'une lésion hépatique. » Comme l'ont montré, en effet, en 1906 Widal et Ronchèse la « rétention azotée au cours des néphrites est surtout une rétention d'urée ». Non seulement en pareil cas l'urée continue à être une substance azotée dont la quantité prédomine dans le plasma sanguin mais encore à mesure que l'azotémie progresse la proportion de l'urée par rapport aux autres corps azotés devient de plus en plus considérable. Chez certains brightiques l'azote de l'urée peut arriver à représenter jusqu'à 90 et même 96 p. 100 de l'azote non protidique du sérum. Mais, par contre, comme l'a écrit Brodin dans sa thèse : « L'azote résiduel est au foie ce que l'azote uréique est au rein, son augmentation dans le sang est fonction d'une lésion hépatique, comme l'augmentation de l'azote uréique est fonction d'une lésion rénale ». La discussion qui à la *S. M. H.*, 22 novembre 1919 a suivi la communication de P. Duval, discussion à laquelle ont pris part Rathery, Fiessinger, Brodin et Grigaut semble montrer que l'accord est près de se faire sur les conceptions que nous venons de développer. L'azotémie avec « part hépatique » est très vraisemblablement une rétention azotée avec élévation de la proportion d'azote non uréique. Dans cet azote résiduel y a-t-il un élément dont l'augmentation indique plus spécialement le dys-

1. Rathery. *B. M. Soc. Méd. Hôp.*, 22 novembre 1935, p. 1589.

fonctionnement hépatique ? Cet élément est-ce les polypeptides (Fiessinger, Cristol, Duval), est-ce la créatine (Vague), est-ce les acides phénols qui interviennent dans la réaction xanthoprotéique de Becher ? Est-ce l'indoxyle, corps dont le métabolisme est à vrai dire mal précisé ? Il est vraisemblable que plusieurs de ces corps ont une signification identique mais comme le remarquent Rathery et Dérot¹, les documents manquent pour conclure et la difficulté de certaines méthodes de dosage gêne dans l'appréciation de certains d'entre eux.

Pour apprécier mieux le sens des variations de composition de l'azote humoral, l'établissement de rapports a été proposé : les plus importants sont le rapport : $\frac{\text{azote uréique}}{\text{azote total}}$, le rapport : $\frac{\text{N. polypeptidique}}{\text{N. total non protidique}}$ (indice de clivage de Fiessinger, Olivier et Herbain), le rapport $\frac{\text{N. aminé}}{\text{N. total}}$, le rapport $\frac{\text{créatine}}{\text{créatine} + \text{créatinine}}$ (Vague et Dunan). Dans les urines le coefficient de Maillard, les rapports $\frac{\text{N. uréique}}{\text{N. total}}$ $\frac{\text{N. ammoniacal}}{\text{N. total}}$ peuvent être recherchés dans le même but que ci-dessus.

L'intérêt de chacun d'eux dépend du dosage qui sert de base à leur calcul et nous avons déjà vu qu'il est actuellement impossible de dire quel est le dérivé azoté de dosage commode qui permet le mieux d'apprécier l'imperfection uréogénique.

Tixier et Eck ont récemment émis l'hypothèse que dans certains cas, et notamment chez les hépatiques, l'urée pouvait être fixée dans les tissus d'où la gravité des symptômes contrastant avec le peu d'élévation relative du taux de l'urée. Il serait intéressant de voir si cette fixation concerne l'urée elle-même ou d'autres déchets azotés susceptibles d'être transformés en urée lors d'une amélioration du fonctionnement hépatique. Qu'il s'agisse d'ailleurs de fixation d'urée par les tissus ou d'imperfection uréogénique, le rôle du foie n'en est pas moins indiscutable dans la genèse des azotémies avec baisse de la proportion d'urée. Mais de ce que le foie

1. Rathery et Dérot. Les maladies médicales des reins en 1936. *Paris Médical*, 17 octobre 1936.

intervient dans l'établissement de l'équilibre azoté, on ne saurait conclure que dans les hépatonéphrites l'azotémie doive toujours être de type hépatique. La pratique montre en effet qu'il est loin d'en être toujours ainsi. Vague distinction « aux deux bouts de la chaîne » deux types extrêmes.

Dans un premier groupe l'azotémie uréique est très élevée, « son ascension est progressive et rapide jusqu'à un acmé parfois considérable. Le taux de l'azote résiduel sanguin s'accroît dans des proportions moindres, le rapport $\frac{\text{azote uréique}}{\text{azote total}}$ s'élève au-dessus du chiffre normal ; les divers coefficients d'imperfection uréogénétique sont normaux... », il y a une azotémie de type rénal ou si l'on préfère une azotémie par insuffisance d'élimination.

Dans un deuxième groupe de cas « à l'extrémité de la série ininterrompue des hépatonéphrites, on observe une azotémie uréique normale ou même abaissée, mais l'azote total dépasse le chiffre normal de 0,25 ; c'est l'azote résiduel qui est élevé dans des proportions parfois énormes... Les coefficients d'imperfection uréogénétiques sont élevés ». C'est ce que nous appellerons volontiers une azotémie de type hépatique ou si l'on préfère une azotémie avec trouble de l'uréogénèse. Un bel exemple de ces faits est apporté par l'observation de Rathery, Dérot et Moline (Hépatonéphrite staphylococcique). Les résultats obtenus chez cette malade étaient les suivants : 45^e jour : urée (hypobromite) 0,45, urée (xanthydrol) 0,27, azote total 0,34, azote résiduel 0,22, créatinine 11 milligrammes. Au 56^e jour seulement l'urée atteint le chiffre anormal de 0,70. L'azotémie totale et l'azotémie résiduelle avaient précédé l'azotémie uréique. Entre les cas extrêmes se trouve toute une série de cas intermédiaires : azotémies hépatorénales où prédomine tantôt la note rénale, tantôt la note hépatique. Le pronostic est d'autant plus sévère que celle-ci est plus accentuée.

Protides.

La protidémie des hépatonéphrites a été assez peu étudiée. Pasteur Vallery-Radot dans un cas d'hépatonéphrite

toxique trouve par la réfractométrie 74 grammes de protides totaux. Thiébaut (pneumocoques), trouve par azotométrie 77 grammes dont 25 grammes de sérine et 52 grammes de globuline. Rathery, Dérot et Moline 62 gr. 50 de protides totaux dont 24 grs. 3 de sérine et 38 grs. 2 de globuline. Le rapport s/g était dans ce cas de 0,63. Dans l'ordre expérimental Stefanopoulo et Codounis ont constaté la présence d'hypoprotidémie chez le macaque atteint de fièvre jaune. L'hypoprotidémie avec abaissement marqué de la sérine s'observe donc. Il est difficile de dire si ce phénomène est très fréquent. Il n'est en tout cas pas constant comme le prouve l'observation de Rathery, Dérot et Tanret¹. Ces auteurs dans un cas de spirochétose ont noté les chiffres suivants : protides totaux : 78 gr. 2, sérine : 46 gr. 18, globuline : 32 gr. 02, chiffres qui sont très voisins de la normale, la globulinémie étant toutefois légèrement abaissée.

Lipides.

Nous ne trouvons que peu de documents mentionnant le taux des *lipides totaux*. Munk signale toutefois que dans l'intoxication phosphorée les lipides sont élevés. Rathery, Dérot et Tanret ont dans un cas noté le chiffre de 9 gr. 45. Le *cholestérol* paraît par contre abaissé avec une certaine fréquence.

Les résultats notés sont, en effet, les suivants : François et Vague (hépatonéphrite apiolique), cholestérolémie, 3 grammes ; Fiessinger, Brodin et Wolf (tétrachloréthane), cholestérolémie, 2 gr. 20 puis 0 gr. 53 ; Sepet et Vague (hépatonéphrite scarlatineuse — *Th. de Vague*), cholestérolémie, 0 gr. 90. Rathery, Dérot et Molines (hépatonéphrite à staphylocoques), cholestérolémie,

1. L'observation de Rathery, Dérot et Tanret encore inédite concerne un cas de spirochétose ictérique curable. L'état humoral du sujet examiné était à la période d'état le suivant : urée, 1 gr. 38 (hypobromite), 1 gr. 21 (xanthidrol) ; chlore plasmatique, 2 gr. 98 ; chlore globulaire, 1 gr. 61 ; réserve alcaline, 53 vol. 6 ; lipides, 9 gr. 45 ; cholestérol, 1 gr. 40 ; protides totaux, 78 gr. 20 (azotométrie), 85 gr. 8 (réfractométrie), sérine, 46 gr. 18 ; globuline, 32 gr. 02 ; acide urique, 54 milligrammes ; azote total non protidique, 0 gr. 72 ; azote résiduel, 0 gr. 20 ; urée du liquide céphalorachidien 1 gr. 40.

0 gr. 79 ; Laederich, Berger et Mamou (hépatonéphrite à perfringens), cholestérolémie, 1 gr. 20 ; Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine, Hamburger et M^{lle} Gauthier-Villars ; cholestérolémie, 1 gr. 50 ; Rathery, Dérot et Tanret (spirochétose), 1 gr. 40 ; Boulin (spirochétose), 1 gr. 27.

La cholestérolémie est donc remarquablement basse dans six cas, haute dans un cas (François et Vague), légèrement élevée puis basse dans le dernier cas (Fiessinger). La rétention cholestérolique semble donc au moins rare. Le taux du cholestérol ne paraît pas influencé par la nature toxique ou infectieuse de l'affection. L'observation de Fiessinger où l'aggravation s'est accompagnée d'un abaissement du taux du cholestérol paraît indiquer que l'hypocholestérolémie marque un pronostic sévère. Mais il est bien difficile de conclure car, sauf le cas de Rathery, Dérot et Tanret, toutes les observations utilisées ci-dessus concernent des cas mortels. Sur le plan expérimental Vague note dans l'hépatonéphrite diphtérique du lapin un abaissement du taux du cholestérol.

Glucides. — Le sucre libre a été trouvé élevé avec une grande fréquence dans les observations que nous avons colligées.

D. Olmer, J. Olmer et Paillas, spirochétose, 3 grammes ; Rathery et Michel, 1 gr. 64 ; Trillat et Thiers, 2 gr. 40 ; François, 1 gr. 20 ; Rathery, Dérot et Molines, 1 gr. 15 ; Duvoir, 1 gr. 45 ; Sépet, 1 gr. 15 ; Merklen, Bicart et Adnot (hépatonéphrite cryptogénétique), 2 gr. 98, 2 gr. 22, 1 gr. 90, 1 gr. 10 ; Rathery, Dérot et Tanret (spirochétose), 1 gr. 22. Soit cinq fois des taux élevés, quatre fois des taux à la limite supérieure de la normale.

D'autre part, Masani-Kitaoka ; Wakemann et Morell font les mêmes constatations le premier dans la spirochétose les seconds au début de la fièvre jaune. L'existence d'un taux élevé de glucose sanguin paraît donc extrêmement fréquent. Selon Vague, il faudrait à ce premier groupe de faits opposer des cas d'hépatonéphrites aiguës graves où la glycémie est basse et s'abaisse tandis que s'aggrave la maladie, il en serait ainsi notamment dans la fièvre jaune et dans la plupart des hépatonéphrites dégénératives et nécrotiques.

Des variations du sucre libre il faut rapprocher celles du *sucre protidique* : des observations de Rathery et Michel (plomb) 1 gr. 70 et de Rathery, Dérot et Molines (staphylocoque) 3 gr. 10 indiquent toutes deux une augmentation qui est remarquablement marquée dans le deuxième cas.

Éléments minéraux.

a) **La chlorémie.** — Parmi les éléments minéraux, le chlore est celui qui a le plus retenu l'attention. Nous envisagerons successivement les taux de chlorémie relatés dans les diverses observations, nous nous efforcerons ensuite de préciser la signification des variations constatées.

En ce qui concerne la chlorémie plasmatique, le taux est bas dans les observations suivantes : Laederich (apiol), 3 gr. 15 ; Flandin (apiol), 3 gr. 05 ; François (apiol), 3 gr. 40 ; Harvier (*perfringens*), 2 gr. 53 ; Rathery, Dérot et Moline (staphylocoque), 3 gr. 30, 2 gr. 41, 2 gr. 80 ; Laederich, Berger et Mamou (*perfringens*), 3 gr. 49 (5 gr. 80 de NaCl).

Duvoir (apiol), 3 gr. 20 (27^e jour) ; Pasteur Vallery-Radot (toxique), 2 gr. 80 ; Savy et Thiers (pneumocoques), 2 gr. 70 et 2 gr. 77 ; Lemierre, Laudat et Rudolf (infection non précisée), 2 gr. 29, 2 gr. 06, 2 gr. 31, 2 gr. 80, 2 gr. 77, 2 gr. 70, 2 gr. 66, 2 gr. 68 ; Merklen, Bicart et Adnot (hépatonéphrite cryptogénétique), 2 gr. 68, 3 gr. 15, 3 gr. 56, 3 gr. 23, 3 gr. 56 ; Merklen et Adnot (spirochétose), 2 gr. 96, 3 grammes, 3 gr. 21, 3 gr. 40, 3 gr. 21, 3 gr. 52, 3 gr. 45, 3 gr. 40, 3 gr. 35, 3 gr. 38 et 3 gr. 60 (après guérison) ; Rathery, Dérot et Tanret (spirochétose), 2 gr. 98. Paraf, Chatron et Duperrat (*B. perfringens* ?), 2 gr. 62.

En regard de cette remarquable suite de cas où l'hypochlorémie plasmatique est nette, s'inscrivent comme chlorémies plasmatiques normales ou élevées, les faits suivants : Pasteur Vallery-Radot (*loc. cit.*), 3 gr. 60, 3 gr. 75, 3 gr. 60 après rechloruration. Duvoir (apiol, *loc. cit.*), 3 gr. 65, 3 gr. 82, après rechloruration par 2 litres 5 de sérum isotonique rectal ; Merklen, Bicart, Adnot (hépatonéphrite cryptogénétique, *loc. cit.*), après rechloruration, 4 gr. 06, 3 gr. 96, 3 gr. 95, 4 gr. 12, 3 gr. 78, 3 gr. 63.

Il semble donc que l'hypochlorémie plasmatique soit, avant tout traitement, un symptôme humoral quasi constant des hépatonéphrites aiguës à leur période d'état.

La chlorémie globulaire paraît par contre plus variable, cependant là encore les chiffres bas sont les plus fréquents.

La chlorémie globulaire est basse dans les cas de Laederich (apiol), 1 gr. 78 ; François (apiol), 1 gr. 60 ; Harvier (perfringens), 1 gr. 55 ; Rathery, Dérot et Moline (staphylocoque), 1 gr. 20, 0 gr. 80, 1 gr. 40 ; Lemierre, Laudat et Rudolf (hépatonéphrite infectieuses), 1 gr. 17, 1 gr. 20, 1 gr. 22, 1 gr. 52, 1 gr. 47, 1 gr. 40 ; Rathery, Dérot et Tanret (spirochétose), 1 gr. 61. Paraf, Chattron et Duperrat (B. perfringens ?), 1 gr. 47.

Elle est initialement basse dans l'observation de Pasteur Vallery-Radot, mais elle devient normale après rechloruration, 1 gr. 40, 1 gr. 80. Elle est également initialement basse, puis élevée dans le cas de Merklen et Adnot (spirochétose), 1 gr. 62, 2 gr. 05, 2 gr. 25, 1 gr. 80, 2 grammes, 2 gr. 40, 2 gr. 35, 2 gr. 50, 2 gr. 48, 2 grammes. Elle est tantôt élevée, tantôt basse dans le cas de Merklen, Bicart et Adnot (hépatonéphrite cryptogénétique), 1 gr. 80, 1 gr. 10, 1 gr. 60, 1 gr. 84, 2 gr. 20, 2 gr. 60, 1 gr. 50.

Elle est élevée dans les cas de Flandin (apiol), 2 gr. 02 ; Duvoir (apiol), 2 gr. 02, 2 gr. 09, 2 gr. 02 ; Laederich, Berger et Mamou (perfringens), 2 gr. 43 (4 grammes NaCl).

Les modifications de l'équilibre chloré posent une question, celle de leur pathogénie. S'agit-il d'hypochlorémie par chloropénie, s'agit-il d'hypochlorémie par chloropexie tissulaire.

Le problème, toujours délicat à résoudre, l'est spécialement dans le cas des hépatonéphrites et il est impossible, en se basant sur les recherches humérales, d'affirmer qu'il y a chloropexie ou chloropénie. Se base-t-on en effet sur l'hypochlorémie globulaire pour affirmer la chloropénie et penser à une rechloruration. On risque un démenti de la clinique comme le montrent Lemierre, Rudolf et Laudat ¹.

Ces auteurs ont pratiqué la rechloruration chez une malade atteinte d'hépatonéphritique cryptogénétique.

Cette malade a, le 4 décembre, une azotémie de 4 gr. 68, un chlore plasmatique de 2 gr. 31, un chlore globulaire de 1 gr. 22. Elle reçoit 4 grammes de NaCl par voie veineuse et 2 grammes par voie sous cutanée. Dans la soirée, à 10 heures, elle fait une crise d'œdème aigu et cependant, le 5 décembre, le chlore plasmatique est à 2 gr. 80, le chlore globulaire à 1 gr. 52.

1. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 28 mars 1930.

L'on peut objecter que dans ce cas la réserve alcaline était basse (36 v. 2) et que comme l'a montré Rudolf¹ dans sa thèse, l'hypochlorémie avec chloropénie est accompagnée d'une réserve alcaline élevée. Cette assertion est contredite par la constatation de Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine, Hamburger et M^{lle} Gauthier-Villars².

Ces auteurs en effet, rechlorurent, le 3 novembre 1932, une malade atteinte d'hépatonéphrite toxique chez qui les examens humoraux ont donné les résultats suivants : chlore plasmatique, 2 gr. 80, chlore globulaire 1 gr. 40, réserve alcaline, 61 volumes. La malade reçoit 500 centimètres cubes de solution salée isotonique par voie sous cutanée et 500 centimètres cubes de solution hypertonique à 10 p. 100 par voie rectale. Le 4 novembre, le syndrome hémorragique s'aggrave, l'urée est à 2 gr. 80. Le 5 novembre, on répète l'administration de 500 centimètres cubes de solution hypertonique par voie rectale et on injecte dans la veine par deux fois, 20 centimètres cubes de chaque solution chlorurée à 10 p. 100. La chlorémie plasmatique remonte à 3 gr. 60. Le taux du chlore globulaire à 1 gr. 80 mais cependant : « Cette thérapeutique rechlorurante ne provoque aucune amélioration clinique. »

On peut encore objecter que dans ce dernier cas l'on n'a pas constaté d'œdème et qu'ainsi la preuve d'un excès de chloropexie fait défaut. L'on peut répondre à cette objection en citant l'observation de Rathery, Dérot et Moline³.

Ces auteurs, les 15, 16 et 17 février, administrent *per os*, 8 grammes de chlorure par jour à une malade atteinte d'hépatonéphrite staphylococcique. Le chlore plasmatique est le 16 février de 3 gr. 41, le chlore globulaire de 0 gr. 80, la réserve alcaline de 55 vol. 7, le pH de 7,27. Cette malade pèse 50 kg. 700 le 16 février elle en pèse 52 kgr. 300 le 18 février, des œdèmes malléolaires apparaissent. Fait curieux, cette malade qui reçoit 8 grammes de sel par jour, qui ne vomit pas, qui n'a pas de diarrhée, élimine 2 gr. 21 de chlorures le 15 février, 2 gr. 19 le 16 février, 2 gr. 04 le 17, 1 gr. 29 le 18. A partir du 17 la rechloruration est interrompue, la malade élimine 0 gr. 70 environ de NaCl par jour. Elle a donc retenu une dose notable de NaCl et cependant, le 22 février, son

1. Rudolf. *L'Hypochlorémie*. 1 vol., Doin édit., 1931.

2. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 juin 1923.

3. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 juillet 1934.

chlore globulaire est à 1 gr. 20, son chlore plasmatique à 3 gr. 05, sa réserve alcaline à 61.

Mais tous les cas ne sont pas de ce type et Merklen, Bicart et Adnot¹ ont rechloruré avec succès une hépatonéphrite infectieuse cryptogénétique.

Cette malade présentait une hypochlorémie plasmatique à 2,68 Le chlore globulaire dosé après le début de la rechloruration était de 1 gr. 80. La réserve alcaline également, quelques jours après le début de la rechloruration, était de 18 vol.

Bien que, disent ces auteurs, nous ne possédions pas tous les dosages qui nous permettent des conclusions précises, nous pouvons nous rendre compte que les chiffres du chlore rejeté sont loin de répondre à ceux du sérum administré. Une fixation notable du chlore au niveau des tissus paraît donc vraisemblable. De fait le malade de ces auteurs a, malgré sa réserve alcaline basse, visiblement bénéficié de la rechloruration. Il avait certainement des besoins de chlore.

Ainsi la formule humorale, proposée par M. Rudolf, semble en défaut quand il s'agit dans une hépatonéphrite de poser les indications de la rechloruration. Cette formule avait déjà, dans les néphrites, fait l'objet de critiques de la part de Fr. Rathery².

L'indication tirée de la présence de vomissements est aussi peu précise, ainsi que le notent Merklen, Bicart et Adnot. Il n'est pas sûr qu'un bilan des chlorures même strictement étudié donne des résultats plus nets. En effet, dans les hépatonéphrites le métabolisme du chlore apparaît très profondément troublé ; d'une part, la suppression ou la restriction de l'élimination rénale, la spoliation par des vomissements ou de la diarrhée sont des facteurs qui changent profondément le taux de chlore contenu dans l'organisme.

D'autre part les besoins de celui-ci sont profondément modifiés par la désintégration tissulaire que présentent ces malades, chez qui existent en abondance des déchets azotés toxiques dont la neutralisation peut, selon Chabanier, néces-

1. Soc. Méd. Hôp. Paris, 3 juillet 1931.

2. Rathery et Froment. *Précis Path. int.* Maladies des reins, p. 53 (in Bibl. Carnot et Rathery. Baillière, éd.).

siter la fixation de chlore. En dernier lieu enfin le trouble hépatique intervient certainement, comme le pensent Meyer Paul et Porges pour modifier l'équilibre chloré. Il en résulte un bouleversement complet, une anarchie du métabolisme chloré qui oblige, à tatonner dès qu'il s'agit de poser les indications de la rechloruration. Il va sans dire que ces conclusions ne concernent que le cas spécial des hépatonéphrites et qu'il n'entre pas dans nos intentions d'aborder dans son ensemble le problème des hypochlorémies.

Chlorémie et azotémie. — Une question connexe de celle de l'hypochlorémie est la question des rapports de celle-ci avec l'azotémie. L'étude des observations publiées paraît indiquer que dans la plupart des cas la rechloruration a été sans action sur l'azotémie : observations de Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine, Hamburger et M^{lle} Gauthier-Villars, de Lemierre, Rudolf et Laudat, de Merklen, Bicart et Adnot (hépatonéphrite cryptogénétique), de Rathery, Dérot et Moline. Par contre, Laederich et ses collaborateurs ont obtenu une amélioration notable. Il est vraisemblable d'ailleurs que pour juger des effets de la rechloruration sur l'azotémie une distinction doit être faite entre les azotémies de type uréique et les rétentions azotées à prédominance d'azote résiduel. Dans le premier cas, le chlorure de sodium agit sur le fonctionnement rénal et favorise l'élimination uréique comme le pense Rathery. Dans le second cas, le chlorure de sodium a plus vraisemblablement une action de neutralisation antitoxique. Aussi peut-on obtenir des améliorations cliniques sans que le taux de l'urée se trouve modifié.

Autres éléments minéraux. — En dehors du chlore le métabolisme minéral a été assez peu étudié; le calcium est trouvé inférieur à la normale par Laderich (apiol), (0 gr. 065), il est par contre normal dans l'observation de Flandin (apiol).

Ces deux observations signalent cependant la présence du signe de Chvostek, ce qui tendrait à confirmer que, comme le dit Vague, les rapports « sont assez lâches entre les symptômes de tétanie et d'hypocalcémie au cours de néphrites ».

C'est également au trouble des échanges minéraux que se

rattachent les modifications de la *thiémie* étudiées par Lœper et F. P. Merklen, Harvier, F. P. Merklen et Antonelli dans des hépatonéphrites à *perfringens*.

Dans ces deux observations il y aurait eu une élévation du soufre total et une variation dans un sens variable du rapport $\frac{\text{S. oxydé}}{\text{S. total}}$.

Équilibre acidobasique.

L'étude de la réserve alcaline semble au cours des hépatonéphrites donner des résultats assez variables. Si nous relevons les chiffres relatés dans les observations publiées, nous trouvons, en effet, une réserve alcaline aussi fréquemment basse qu'élevée.

Parmi les observations à réserve alcaline basse nous notons :

François et Vague (*apiol*), 25 vol ; Gauthier (*tétrachlorure*), 28. volumes ; Savy et Thiers (*pneumocoques*), 19 volumes ; Merklen, Bicart et Adnot (*hépatonéphrite cryptogénétique*), 18 vol., 29 vol., 42 vol., 43 vol., 39 vol., 40 vol., 46 volumes, Paraf Chatron et Duperrat (*perfringens* ?), 42 vol.

Parmi les observations à réserve alcaline normale ou haute, nous trouvons par exemple :

Pasteur Vallery-Radot et Dérot (*érysipèle*), 50 vol., 54 volumes ; Rathery, Dérot et Moline (*staphylocoques*), 55 vol. 85, 55 vol. 7 (*pH* 7,27), 56 vol. 9 ; Merklen et Adnot (*spirochétose*), 61 vol., 78 vol., 65 vol., 60 vol., 60 volumes ; Rathery, Dérot et Tanret 53 vol. 6.

Généralement, la réserve alcaline varie comme dans l'observation de Lemierre, Laudat, Rudolf où elle est successivement de 50 vol. 4, 46 vol. 6, 36 vol. 2, 36 vol. 6, 31 vol. 5, 31 vol. 5, 31 vol. 9, 28 vol. 7 ; dans celle de Trillat et Thiers où elle est successivement de 27 vol. 5, 56 vol. 5, 42 vol. 9, 72 vol. 9, 53 vol. 6 ; dans celle de Flandin, 48 volumes, 60 volumes.

Ces quelques exemples suffisent à démontrer l'importance des variations de l'équilibre acidobasique qui s'exerce tantôt dans le sens d'une acidose fixe, tantôt dans le sens d'une alcalose non gazeuse. L'étude clinique et humorale des observations ne permet pas en effet de rattacher à une acidose gazeuse les élévations de réserve alcaline que nous avons notées. Le fait n'est pas discutable, en particulier dans l'observation de Rathery, Dérot et Moline, où le *pH* était à 7,27.

Ces variations dans des sens variables sont dues certainement en partie aux tentatives de rechloruration qui ont un effet acidifiant ou aux ingestions de bicarbonate dont l'effet est alcalinisant mais ces modifications thérapeutiques n'expliquent pas tout. Il est des cas où avant tout traitement, la réserve alcaline est haute, par exemple : Rathery, Dérot et Moline, 55 vol. 85, Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine, Hamburger et M^{lle} Gauthier-Villars, 61 vol. et d'autres où elle est basse : François et Vague (apiol), 25 vol. Vague estime dans sa thèse « que la R. A. est abaissée dans l'immense majorité des cas d'une manière à peu près proportionnelle à la gravité de la maladie. Son taux se relève quand survient une amélioration et s'abaisse au contraire si l'évolution se fait vers la mort... »

Il ne fait pas de doute que cela ne soit vrai dans l'ensemble des cas, ce qui permet de rapprocher les hépatonéphrites des néphrites au cours desquelles la valeur pronostique d'une R. A. abaissée a été notée, notamment par Rathery. Mais à notre avis, et c'est là une des particularités du syndrome hépatonéphritique, cela n'est pas toujours vrai. Si l'on se reporte par exemple à l'observation biologiquement si curieuse de Rathery, Dérot et Moline on remarque que loin de s'abaisser, la réserve alcaline a plutôt tendance à s'élever cependant que s'aggravent les symptômes. Sans que l'on puisse incriminer une action thérapeutique la réserve alcaline est successivement de 55 v. 85, 55 v. 70 et atteint 56 v. 9 la veille de la mort. Il y a là un fait très particulier qui prendra plus de valeur quand d'autres faits pourront en être rapprochés. Il semble que la R. A. soit normale ou peu modifiée dans les hépatonéphrites moyennement sévères ; dans les hépatonéphrites graves, elle est très abaissée. Dans des formes très graves elle peut être normale ou élevée. Il est délicat d'échaffauder à propos de ces faits une hypothèse. Il est indiscutable que les hépatonéphritiques sont des malades complexes, que chez eux la double lésion hépatique et rénale est susceptible de dérégler gravement le mécanisme régulateur de la réserve alcaline mais un autre facteur de ces modifications, peut être trouvé dans les modifications profondes du métabolisme des protides. Becher a montré que

dans les néphrites la rétention de dérivés azotés acides était susceptible de contribuer à créer une acidose. Nous nous demandons si dans les hépatonéphrites sévères, où l'élévation de l'azote résiduel indique une perturbation très grave de l'uréogénèse, il n'y a pas parfois une rétention d'éléments azotés à réaction alcaline tels que amines, sels ammoniacaux, etc...

* * *

Cette longue étude du syndrome humoral peut paraître décevante. Si l'on s'en réfère à la conclusion isolée de chacun de nos chapitres, en effet, l'on a l'impression que des variations absolument anarchiques peuvent être observées.

Toutefois si l'on rapproche les uns des autres les différents faits cliniques, les faits biologiques, les évolutions, les grandes lignes d'un schéma commencent à se dessiner.

Dans un premier syndrome, l'azotémie est du type rénal et prédomine sur l'urée; la chlorémie plasmatique est basse, la protidémie basse, avec diminution prédominant sur la sérine, la réserve alcaline est normale ou peu abaissée, le cholestérol normal ou légèrement élevé. La glycémie haute. Le chlore globulaire variable.

Dans un deuxième groupe de cas, l'azote résiduel s'élève proportionnellement plus que l'azote uréique. La réserve alcaline est très abaissée. Le cholestérol est bas. Le sucre protidique s'élève. Les autres éléments varient comme précédemment.

Dans un troisième groupe de faits, il y a rétention prédominant nettement sur l'azote résiduel, la réserve alcaline peut être élevée, le cholestérol est très bas, la glycémie peut être basse. Le sucre protidique devient très élevé. Les autres éléments varient comme dans le premier type.

Ces trois schémas indiquent trois degrés d'intensité dans les troubles du métabolisme surajouté à la rétention rénale. Ils indiquent dans une certaine mesure une échelle de gravité mais il s'en faut qu'on puisse baser le pronostic sur eux seuls. Le syndrome humoral indique la gravité « actuelle » de la maladie. Dans une affection aiguë il ne permet en rien de préjuger de l'évolution des lésions qui causent le syndrome.

CHAPITRE III

LES ASPECTS CLINIQUES

L'étude analytique que nous venons de faire montre, le grand nombre de symptômes pouvant être observés au cours des hépatonéphrites. Ces symptômes se groupent de manière variable donnant lieu à des *formes élémentaires* :

- l'hépatonéphrite simple;
- l'hépatonéphrite hémorragique;
- les formes frustes.

A ce premier groupe d'aspects l'adjonction ou la prédominance de symptômes inhabituels, adjoint un deuxième groupe de formes, les *hépatonéphrites complexes* qui sont au nombre de trois :

- l'hépatonéphrite avec syndrome hémolytique;
- l'hépatonéphrite avec syndrome méningé;
- l'hépatonéphrite avec œdème.

Enfin l'évolution prolongée de certains cas permet de décrire un dernier ordre de faits :

Les hépatonéphrites chroniques.

I. — LES FORMES ÉLÉMENTAIRES

a) **Hépatonéphrite simple.**

L'hépatonéphrite simple ou forme ictéro-rénale est l'une des plus fréquentes.

Elle peut être réalisée par presque toutes les *étiologies*, qu'il s'agisse de toxiques : chloroforme, apiol, phénylquino-
léine, ou d'infections : spirochétose, streptocoques, pneumo-
coques, colibacilles, etc...

Le début est comme dans la plupart des hépatonéphrites un début brutal ; il est marqué soit par des troubles digestifs, soit par des symptômes infectieux : fièvre, frissons.

A la période d'état, le signe capital est un ictère franc accompagné ou non de décoloration des matières. Le prurit est inconstant, la cholurie habituelle, mais il n'y a pas trace de syndrome hémorragique, le temps de saignement et le temps de coagulation demeurent normaux.

L'état général n'est pas très atteint, le malade est légèrement abattu, mais garde toute sa connaissance. La température est normale ou élevée, mais jamais abaissée.

A cet ictère simple s'ajoute de manière constante, un syndrome urinaire de type néphritique. Ce syndrome comporte une réduction de la diurèse qui peut aller jusqu'à l'anurie. Dans les urines, l'albumine en quantités variables est retrouvée à plusieurs examens. La cylindrurie est, quand on la recherche à plusieurs reprises, quasi constante.

Le syndrome humoral est plus ou moins net. Il existe très fréquemment de l'azotémie : celle-ci est tantôt modérée, tantôt très élevée. La rétention prédomine sur l'urée, l'azote résiduel étant en règle proportionnellement moins élevé. Il y a également avec une grande fréquence hypochlorémie plasmaticque et parfois globulaire. L'équilibre acido-basique est soit normal, soit modifié dans le sens d'une acidose légère. La glycémie est fréquemment un peu élevée.

Le pronostic de cette hépatonéphrite dépend avant tout de la lésion rénale. Parfois l'anurie ou l'oligurie persiste, l'azotémie s'élève, le malade commence à s'agiter, à être atteint de céphalée, de torpeur, d'obnubilation, d'insomnie ; l'aggravation de ces symptômes aboutit à un état de coma progressif, précurseur de la mort.

Parfois l'oligurie n'est à aucun moment très marquée, ou bien après l'avoir été, cède brusquement ; une crise polyurique se déclanche, marquée par une triple décharge, hydrique, chlorurée, azotée ; les selles se recolorent. L'ictère pâlit. Le syndrome humoral cède progressivement ; la guérison survient sans séquelles. Il est possible de voir à un moment quelconque apparaître un syndrome hémorragique

donnant lieu secondairement à un tableau clinique d'hépatonéphrite hémorragique.

b) **Hépatonéphrite hémorragique.**

Forme la plus banale et la plus typique des hépatonéphrites, l'hépatonéphrite hémorragique s'observe au cours de la spirochétose, de la fièvre jaune, d'un grand nombre de septicémies, et d'un grand nombre d'intoxications : plomb, apiol, phosphore, chloroforme, etc... Son syndrome clinique, modifié parfois par la maladie causale, est le suivant.

Le début de l'affection est brusque. Il est marqué tantôt par un syndrome infectieux : frissons, céphalée, courbature, fièvre ; tantôt par un syndrome toxique : diarrhée, douleurs épigastriques, vomissements. Il est à noter qu'en cas d'intoxication les symptômes peuvent ne pas être immédiats et apparaître seulement deux à trois jours après le début et qu'il n'est pas rare de voir des hépatonéphrites toxiques s'accompagner de température. Quoi qu'il en soit, cette phase d'invasion dure de quelques heures à quelques jours. Selon Lemierre l'azotémie peut s'élever dès cette période.

La période d'état est marquée par l'apparition simultanée ou échelonnée des syndromes ictériques, rénaux, hémorragiques et nerveux qui se groupent en un tableau singulièrement évocateur.

L'ictère habituellement intense est le symptôme qui domine la scène. De teinte parfois orangée en raison d'un état congestif surajouté, il est tantôt total, tantôt de type dissocié et s'accompagne ou non de décoloration fécale. La gravité de cet ictère est attestée par l'association d'un syndrome hémorragique et d'un état général sévère.

Le syndrome hémorragique n'est pas toujours très intense et plus que des hémorragies profuses ou importantes, c'est en règle une épistaxis initiale, ou l'existence d'un saignement gingival continu, sertissant de noir l'insertion des dents qui vient en attester la présence ; le purpura n'est pas fréquent. Par contre, les modifications du temps de saignement, du temps de coagulation manquent rarement.

L'état général est très sévère, le malade est en règle prostré, abattu, semi-comateux ou bien au contraire atteint à certains moments de crises de délire. La température est plus habituellement élevée, mais peut s'abaisser brusquement à un moment quelconque de l'évolution. Le pouls est rapide, la tension artérielle basse. A l'examen, on a d'emblée l'impression d'un amaigrissement notable ; le foie est de volume variable, l'abdomen météorisé. La note rénale est donnée par les symptômes urinaires. L'oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie, est fréquente, elle n'est pas constante, et il existe des formes avec polyuries relatives. L'albuminurie est constante, elle s'accompagne généralement de cylindrurie. Il est rare que l'on note une hématurie. Il n'y a jamais d'œdème, par contre dans le sang l'urée est toujours élevée ; il y a en règle hypochlorémie et souvent abaissement de la réserve alcaline. La protidémie est abaissée, la cholestérolémie variable.

Il est fréquent de noter dans cette forme un certain degré d'anémie, parfois même l'on peut trouver une légère réaction myéloïde (Tapie, Widal, Abrami, Joltrain).

Groupant ainsi la plupart des syndromes que nous avons envisagés, cette hépatonéphrite est habituellement mortelle, parfois curable.

La mort peut résulter de l'exagération du syndrome hémorragique, de l'aggravation des signes rénaux, d'une aggravation générale dans laquelle l'insuffisance hépatique a parfois un rôle prépondérant.

Le syndrome hémorragique subit, dans certains cas, une aggravation brusque. Du purpura, des ecchymoses apparaissent ; des hémorragies profuses se produisent ; le malade pâle et anémié succombe brusquement à une hémorragie gastrique ou intestinale importante.

Les signes rénaux peuvent dominer l'évolution. Dans ces cas, le malade, d'abord oligurique, devient complètement anurique. Les signes nerveux s'aggravent, le malade semi-comateux présente cependant vers le soir des crises d'agitation et de délire mêlé d'angoisse. Il vomit, se plaint de crampes, de céphalée. Des soubresauts musculaires apparaissent. C'est

un tableau d'urémie terminale à laquelle la présence d'ictère donne simplement une note particulière. Quelques heures de coma complet avec respiration de Cheyne-Stokes précèdent la mort.

Enfin, et c'est probablement le cas le plus spécial à l'hépatonéphrite, parfois le malade succombe à une aggravation progressive. Les signes nerveux s'accroissent, le malade est prostré, notablement amaigri. Les traits sont tirés. Il existe une respiration rapide, superficielle, qui prend parfois le rythme de Kussmaul. Cependant la diurèse n'est pas abaissée, le syndrome hémorragique n'est pas très intense. Dans le sang, la rétention azotée porte surtout sur l'azote résiduel. On peut observer soit de l'acidose, soit une élévation de la réserve alcaline ; la glycémie peut être abaissée. Le coma se complète en un temps variable et le malade s'éteint. Souvent, dans les derniers jours, l'ictère a paru régresser.

Malgré sa gravité apparente, l'hépatonéphrite hémorragique peut guérir ; elle guérit en général par crise ; la température tombe, le pouls se ralentit, le malade est moins prostré et surtout la diurèse augmente. Cette augmentation se fait parfois brusquement, assez souvent la diurèse augmente pendant deux ou trois jours, atteignant ainsi progressivement plusieurs litres. Dans ces urines existent une décharge de pigments biliaires, une décharge de chlorures, une décharge d'éléments azotés. Il n'y a d'ailleurs pas toujours parallélisme entre ces diverses éliminations. Souvent le premier jour l'urine est peu riche en azote et c'est peu à peu que le rein paraît récupérer un pouvoir de concentration normal. La quantité d'urée éliminée durant cette période de guérison est considérable. Elle peut se chiffrer par plusieurs centaines de grammes en trois ou quatre jours. Tandis que la diurèse augmente, l'ictère décroît progressivement, l'état général s'améliore. Les selles, quand elles étaient décolorées, se recolorent. Dans le sang, l'azotémie baisse, mais ordinairement cette baisse est en retard de deux ou trois jours sur l'azotémie. Les modifications de l'équilibre acido-basique et de la chlorémie s'atténuent plus progressivement ; parfois, comme dans une observation du professeur Merklen, des oscillations

de la chlorémie se produisent et le chlore plasmatique peut être temporairement très élevé. Le malade guéri, mais extrêmement amaigri, demeure longtemps asthénique. La convalescence est toujours très lente.

* * *

Qu'il s'agisse d'hépatonéphrites simples ou hémorragiques, deux questions sont à envisager : la question des *rechutes* et celle des *séquelles*.

Dans certaines hépatonéphrites infectieuses s'observe une rechute thermique pour l'interprétation de laquelle ont été échaffaudées différentes hypothèses sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Ces rechutes sont quasi constantes au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique et d'une manière générale des hépatonéphrites à spirochètes. Mais il ne semble pas à Pasteur Vallery-Radot et M. Dérot qu'elles soient constatées uniquement dans de tels cas. Ces auteurs ont observé une rechute thermique dans une hépatonéphrite hémorragique cryptogénétique, qui n'était sûrement pas due au spirochète d'Inada-Ido.

Les rechutes ne sont habituellement pas graves ; elles sont marquées habituellement par une reprise thermique, une légère baisse de la diurèse. Cependant l'ictère continue à décroître, l'état général ne s'aggrave pas sensiblement. L'azotémie a, durant cette période, une évolution variable.

Il est très difficile de préciser les *suites éloignées* des hépatonéphrites aiguës curables. Il ne semble pas cependant que, dans les mois suivants, les séquelles rénales soient fréquentes. Souvent l'on est surpris de voir la manière dont le rein récupère son fonctionnement antérieur. D'exploration plus délicate que le rein, le foie ne semble cependant pas non plus demeurer atteint de troubles chroniques ; mais l'étude des hépatonéphrites est trop récente pour nous permettre de dire si, à distance, des lésions chroniques d'hépatite ou de néphrite ne peuvent pas succéder à une hépatonéphrite aiguë, que celle-ci ait été infectieuse ou toxique.

c) **Formes frustes.**

Des formes élémentaires que nous venons de voir sont à rapprocher les formes frustes décrites par Pasteur Vallery-Radot et M. Dérot.

Ces formes ont été observées tantôt comme complications de certaines infections : érysipèle, pneumonie, tantôt à la suite d'intoxication par l'alcool éthylique (Pasteur Vallery-Radot et Dérot) ou par le plomb (Rathery et Dérot, Pasteur Vallery-Radot et Mauric, *thèse* de Fradin). L'on y retrouve, mais atténués, tous les éléments de l'hépatonéphrite simple ou de l'hépatonéphrite hémorragique. L'ictère se réduit à du subictère des conjonctives associé à de l'urobilinurie et à une élévation du taux de la bilirubinémie. Le foie est gros ; dans les urines existent de l'albumine et des cylindres, parfois du sucre (Pasteur Vallery-Radot et Dérot). Le syndrome hémorragique, quand il existe, se réduit à un allongement du temps de saignement. Dans le sang existe une élévation transitoire de l'azotémie uréique. Parfois celle-ci s'élève à 0 gr. 70 ou un gramme, parfois elle augmente sans dépasser les limites du taux normal ; elle atteint par exemple les taux successifs de 0,45-0,40-0,20-0,30 dans l'observation de Rathery, Dérot et Moline. La courbe seule traduit alors une rétention, en montrant une augmentation passagère. Une légère hypochlorémie plasmatique avec légère hyperchlorie globulaire, un abaissement modéré de la réserve alcaline, une rétention hydrique traduite par une élévation de poids sont, par ailleurs, notés par les mêmes auteurs dans la même observation. Aussi se trouve confirmé sur le plan humoral ce qui était constaté sur le plan clinique : Ces formes frustes sont des formes où existe le même groupement symptomatique que dans les formes typiques, mais où tous les symptômes sont atténués.

L'évolution de ces formes est en règle bénigne ; elles guérissent en quelques jours et une crise urinaire se produit à ce moment. Une réserve est à faire toutefois. Ces hépatonéphrites frustes sont souvent secondaires. Elles témoignent

alors de la gravité de l'infection qu'elles viennent compliquer. La mort peut survenir du fait de l'affection causale dont l'hépatonéphrite associée a, semble-t-il, aggravé l'évolution.

II. — LES HÉPATONÉPHRITES COMPLEXES

Comme nous le rappelions plus haut, les aspects principaux à décrire ici sont au nombre de trois :

- L'hépatonéphrite avec syndrome hémolytique ;
- L'hépatonéphrite avec œdème ;
- L'hépatonéphrite avec syndrome méningé.

a) Hépatonéphrite hémolytique.

L'hépatonéphrite avec syndrome hémolytique s'observe principalement au cours de la septicémie à bacille perfringens, elle peut être notée aussi au cours de septicémie à funduliformis et au cours de certaines intoxications par les dérivés aromatiques.

Cette hépatonéphrite hémolytique débute brusquement : un frisson violent, une température à 40°, de la céphalée, des vomissements, des douleurs abdominales, ou, en cas d'intoxication, des signes digestifs et des convulsions, marquent habituellement ce début. Puis très rapidement s'installe un ictère qui s'accroît d'heure en heure, mais dont la teinte gris verdâtre, jaunâtre ou grisâtre est très spéciale. C'est que, à cet ictère se surajoute une cyanose généralisée qui s'exteriorise plus nettement en certains points : plaques de cyanose disséminées, cyanose des extrémités. Cet ictère ne s'accompagne pas de prurit. Dans les urines, il n'y a pas de sels biliaires, les pigments peuvent manquer pendant la plus grande partie de l'évolution, mais par contre le foie est gros et douloureux.

A l'ictère, symptôme dominant, s'ajoutent des symptômes généraux sévères, un syndrome hémorragique inconstant et surtout un syndrome d'anémie hémolytique intense.

L'état général est profondément altéré. Le malade est prostré, mais non délirant. La température est tantôt très élevée, tantôt normale ou abaissée ; le pouls est rapide, irrégulier, la tension basse. L'abdomen est météorisé et doulou-

reux. Dans les cas où le perfringens est en cause, le malade dégage une odeur de putréfaction.

Le syndrome hémorragique n'est pas constant, mais des épistaxis, du purpura, des hémorragies diverses, un allongement du temps de saignement et plus rarement du temps de coagulation, peuvent être notés.

La particularité principale de cette hépatonéphrite déjà très spéciale est l'existence d'une anémie hémolytique dont l'intensité est attestée par la coloration des téguments et des muqueuses, l'examen du sang et des urines. C'est à l'hémolyse intense qu'est rattachable la cyanose observée ; de fait le sang est fluide, il se coagule mal, le sérum surnageant apparaît laqué.

Le taux des hématies tombe à 3 millions ou même 1 million. Des hématies granulo-filamenteuses sont notées dans certaines observations. Le taux des leucocytes est élevé, il y a polynucléose. Cependant, malgré l'hémolyse intense dont témoigne l'hémoglobinémie, la résistance globulaire est variable. Diminuée dans un cas de Chabrol et Sallet elle est augmentée dans l'observation de Baize et Mayer. Cet ictère hémolytique est dû en effet à l'action de poisons hémolysants sur des globules antérieurement normaux. Dans les urines d'aspect noirâtre, l'hémoglobine, l'hématine et la méthémoglobine sont les pigments qui dominent au début, ils font place peu à peu à de la bilirubine et à de l'urobiline. Le spectroscope peut dès le début distinguer selon Caroli les raies de ces divers pigments. Quelques globules rouges sont retrouvés dans le culot.

Le syndrome rénal qui s'associe à cet ictère grave hémolytique se traduit par de l'oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie, une albuminurie plus ou moins abondante, une baisse de la concentration azotée.

Dans le sang, l'azotémie est toujours très élevée. Il y a habituellement hypochlorémie et abaissement de la réserve alcaline. Lœper, Harvier, F. P. Merklen ont noté une augmentation de la thiémie totale. Il n'y a pas d'œdèmes.

L'ÉVOLUTION de cette hépatonéphrite se fait habituellement en deux étapes. Vers la fin de la première semaine,

l'hémoglobininurie, puis l'ictère disparaissent ; la scène est dès lors dominée par l'anémie et le syndrome rénal. L'azotémie croît de jour en jour malgré une diurèse parfois assez élevée. L'anémie s'accroît. Peu à peu s'installent de la torpeur mêlée de délire et un état comateux précurseur de la mort.

Il est plus rare de voir l'ictère s'accroître jusqu'à la fin. De même il est exceptionnel de voir le syndrome hémorragique dominer la scène.

La guérison a pu être observée, mais l'anémie longtemps persistante rend la convalescence pénible.

De cette hépatonéphrite hémolytique, il faut probablement rapprocher les *hépatonéphrites hémorragiques avec anémie*. Elles sont en règle d'origine saturnine, apiolique ou spirochétosique. Bien que la preuve de l'hémolyse ne puisse être formellement donnée en raison de l'absence d'hémoglobininémie ou d'hémoglobininurie et du manque de renseignements sur l'état de la résistance globulaire, il semble qu'un processus d'hémolyse puisse seul expliquer l'abaissement considérable du taux des hématies constaté dans certains cas. Ces observations montrent qu'entre les formes simples, hémorragiques et hémolytiques, existe une série de faits de passage qui sont sur le plan des hépatonéphrites l'équivalent des ictères mixtes sur lesquels insiste Chabrol.

b) Hépatonéphrite avec réaction méningée.

Ces formes sont fréquentes et très particulières.

Le syndrome méningé peut être initial ou secondaire.

L'*hépatonéphrite avec réaction méningée initiale* s'observe surtout dans la spirochétose ictérohémorragique. En pareil cas c'est souvent la réaction méningée qui ouvre la scène. Brusquement le malade présente des frissons, de la courbature, de la céphalée. Il a parfois un vomissement. A l'examen il apparaît obnubilé, parfois couché en chien de fusil. Les phénomènes sensitifs prédominent sur la raideur. Il existe en effet de la rachialgie, des myalgies, parfois des névralgies, une hyperesthésie cutanée intense. La raideur de la nuque est par contre souvent peu accusée, le Kernig est présent sans être intense, les signes de Brudzinski manquent. Il n'y a pas

de rétention urinaire. Le pouls est rapide, la température élevée. Des germes peuvent être trouvés lors de l'examen microscopique en cas de spirochétose. Ces phénomènes peuvent s'accompagner d'herpès. Souvent la congestion de la face est nette.

La ponction lombaire montre un liquide hypertendu, hyperalbumineux, contenant de nombreux éléments leucocytaires qui sont tantôt en majorité des polynucléaires, tantôt en majorité des lymphocytes. Il peut exister un certain degré de dissociation albuminocytologique. Mais à cette phase initiale il n'y a souvent pas d'ictère, pas d'hémorragie, l'albuminurie est inconstante, l'azotémie plus précoce. Ce n'est que les jours suivants que s'extériorisent les éléments du syndrome hépatonéphritique. Ceux-ci peuvent être du type simple ou du type hémorragique. Dans certains cas, le syndrome hépatonéphritique peut même être du type fruste. Le malade évolue, alors, en apparence comme un méningitique. La note hépatonéphritique n'est plus donnée que par un subictère avec urobilinurie, une albuminurie avec azotémie. Le syndrome hémorragique souvent absent ne se traduit dans certains cas que par une épistaxis ou un allongement du temps de saignement. La méningite apparaît comme le phénomène principal, l'hépatonéphrite comme la complication et une chaîne insensible de faits relie l'hépatonéphrite avec réaction méningée aux méningites lymphocytaires.

Ces formes sont en général curables, la guérison dépend en fait de deux facteurs, le germe causal, la gravité de l'hépatonéphrite associée.

L'hépatonéphrite avec réaction méningée secondaire peut s'observer quelquefois dans la spirochétose ictérogène, elle a été notée au cours des pneumococcies (Trillat et Thiers), des colibacillémies (Rathery, Dérot et Ferroir). Ici le malade se présente comme atteint d'hépatonéphrite le plus souvent de type hémorragique, l'ictère est franc, l'albuminurie nette, les hémorragies sont plus ou moins intenses. D'après les observations publiées, ce syndrome peut être extrêmement fruste. Dans le cas de Trillat et Thiers, on ne trouve aucun signe méningé : ni raideur de la nuque, ni Kœrnig. Il en est

sensiblement de même dans l'observation de Rathery, Dérot et Ferroir. La ponction lombaire montre en pareils cas une réaction atténuée, le liquide légèrement louche, discrètement hyperalbumineux ne contient que peu ou pas de leucocytes et par contre une importante quantité de germes pathogènes (pneumocoques ou colibacilles). La mort est fatale dans de tels cas.

Ces deux types cliniques essentiellement différents paraissent tous deux dûs en général à l'action locale de l'agent causal et à ce titre le terme du méningohépatonéphrite proposé par Trillat et Thiers à propos d'une observation du second type mériterait d'être appliqué à l'ensemble de ces faits. Nous ne pensons pas cependant que l'action directe du germe soit toujours en cause. Il peut exister indiscutablement des réactions méningées aseptiques et ces réactions, généralement tardives, peuvent aussi être précoces. Elles peuvent donc aboutir à créer l'un ou l'autre des types précédents. La cause de ces réactions peut être trouvée dans une cause toxique : il en est ainsi très probablement dans l'observation d'hépatonéphrite saturnine aiguë avec réaction de méningo-encéphalite rapportée par Rathery, Dérot et M^{lle} Sainton. Très souvent la cause de la réaction paraît être d'ordre autotoxique. La réaction méningée est du même ordre que celle constatée au cours des néphrites. Le facteur déterminant de ces méningites autotoxiques est difficile à trouver, l'urée ne semble pas directement en cause, il s'agit plus probablement d'un autre déchet azoté. Peut-être est-ce une manifestation de l'hyperpolypeptidorachie dont Fiessinger et Herbain ont montré l'importance dans les hépatites.

c) Hépatonéphrite² avec œdème.

L'hépatonéphrite avec œdème est relativement rare. Des cas en ont été rapportés cependant au cours d'une intoxication par l'atophan (Sutton ; Fiessinger et Albeaux-Fernet), au cours des hépatonéphrites pneumococciques (Vera Schmarine), de la scarlatine (Sépet et Jean Vague) ; enfin Pasteur Vallery-Radot et Dérot ont rapporté un cas secondaire à une angine.

Comme nous l'avons déjà dit, la rétention hydrique au cours de la plupart des hépatonéphrites semble exister, ainsi qu'en témoigne la polyurie critique au cours de certaines observations. L'œdème peut être noté de manière transitoire, il en est ainsi dans une observation de Vague (hépatonéphrite à perfringens); de même dans l'observation de Rathery, Dérot et Moline, un léger œdème apparut après une tentative de rechloruration. Le terme d'hépatonéphrite avec œdème doit être réservé à des cas où l'œdème est un élément capital du syndrome. Le tableau clinique semble être habituellement le suivant : brusquement apparaissent chez le malade de la fièvre ou des troubles digestifs, puis s'installent simultanément ou successivement un ictère plus ou moins intense, un œdème généralisé. Cet œdème est mou, prenant le godet ; il a tous les caractères de l'œdème rénal. Dans de pareils cas, le foie est très fréquemment hypertrophié. La preuve de la participation rénale est donnée par l'existence d'un syndrome urinaire comportant de l'oligurie, de l'albuminurie avec cylindrurie ; au point de vue humoral, il existe de l'azotémie. La cholestérolémie, sensiblement normale dans l'observation de Pasteur Vallery-Radot et Dérot : 2 gr. 10, était basse dans l'observation de Sépet et Vague : 0 gr. 90. Il y avait abaissement de la réserve alcaline dans cette dernière observation. Les documents manquent concernant la pathogénie de l'œdème et plus précisément la question de ses rapports avec le métabolisme chloré. Il est également délicat de dire ce qui, en pareil cas, revient au barrage rénal et aux troubles humoraux d'origine hépatique. Si l'œdème est en effet fréquent au cours des néphrites, il peut être le syndrome prédominant de certaines hépatites aiguës, ainsi que le montraient récemment Caroli, Cachérat et Deparis.

L'ictère, l'œdème, le syndrome urinaire constituent les éléments dominants du syndrome ; il n'y a généralement pas, en effet, de syndrome hémorragique net ; les signes nerveux sont extrêmement discrets.

Autant qu'on en peut juger par le petit nombre de cas publiés, cette hépatonéphrite est fréquemment curable. Les documents manquent concernant son pronostic éloigné.

III. — LES FORMES CHRONIQUES

L'hépatonéphrite chronique a une évolution très particulière. Signalée au cours de la syphilis tertiaire par Rayet, elle apparaît généralement comme cryptogénétique (Pasteur Vallery-Radot et Dérot).

Sa symptomatologie est habituellement celle d'un mal de Bright sans œdèmes, au cours duquel quelques symptômes attestent la présence d'une lésion hépatique ; plus rarement l'on a affaire à une forme œdémateuse.

L'hépatonéphrite chronique sans œdème débute de manière insidieuse. Révélée par de la céphalée, des crampes et divers petits signes, l'hypertension constitue longtemps l'élément capital du syndrome. Les urines abondantes et claires contiennent de l'albumine et, à certains moments, des cylindres. La note hépatique est donnée essentiellement par la présence d'un gros foie, généralement dur, parfois irrégulier. A ce symptôme permanent d'hépatite scléreuse se surajoutent des poussées épisodiques d'ictère comme l'ont montré Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et Dérot.

Dans le sang, le taux de l'urée, initialement normal, finit par être élevé. Les modifications du chlore et de l'équilibre acido-basique sont variables.

C'est en général de manière tardive que se surajoute aux syndromes précédents un syndrome hémorragique qui, pour Achard et Saint-Girons, serait fréquemment de type hémogénique.

Les épreuves de fonctionnement rénal : constante d'Ambar, phénolsulfonephthaléine, les épreuves de fonctionnement hépatique : galactosurie provoquée, ont ici une importance qu'elles n'avaient pas dans les formes aiguës.

L'évolution de cette forme clinique est lente ; elle se poursuit pendant des années, avec alternatives d'aggravation et de rémission.

La mort peut survenir soit du fait d'un accident hémorragique (hémorragie cérébrale), rendu plus fréquent par l'atteinte hépatique, soit du fait d'une azotémie progressive,

soit du fait d'une poussée terminale d'hépatonéphrite aiguë.

Les hépatonéphrites chroniques œdémateuses paraissent plus rares, leur évolution est souvent plus rapide et d'allure subaiguë. Le symptôme dominant est ici un œdème mou généralisé, chronique, résistant au régime déchloruré, et s'accompagnant d'une ascite dont l'importance est inhabituelle au cours des œdèmes rénaux. Au cours de cet œdème, la note rénale est donnée par la présence d'une oligurie avec albuminurie et cylindrurie. La note hépatique est donnée par la présence d'un gros foie dur auquel peut se surajouter un subictère transitoire ou de l'urobilinurie. La glycosurie est parfois observée.

Cette hépatonéphrite œdémateuse est en général sévère : la mort survient en deux ou trois ans, après des alternatives de poussées et de rémission. Le syndrome peut, au cours de cette évolution, se compliquer d'azotémie et d'un élément hémorragique.

La guérison est possible, au moins chez l'enfant (M. Dérot).

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC POSITIF

Ainsi que nous l'avons dit en commençant, le diagnostic d'hépatonéphrite doit être porté lorsque sont réunis des *symptômes rénaux* : albuminurie, cylindrurie, azotémie avec hypoazoturie ; des *symptômes hépatiques* : ictère, cholurie, hépatomégalie, et lorsque ces deux syndromes ont une évolution étroitement intriquée, ou mieux une étiologie commune. Les syndromes hémorragiques, hémolytiques, anémiques, les symptômes nerveux, les modifications humorales ne sont pas indispensables au diagnostic ; il suffit que les symptômes précédents soient réunis.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Nous envisagerons le diagnostic différentiel séparément pour les principales formes cliniques que sont : l'hépatonéphrite simple, l'hépatonéphrite hémorragique, l'hépatonéphrite hémolytique, l'hépatonéphrite œdémateuse, les hépatonéphrites chroniques.

Diagnostic de l'hépatonéphrite simple. — *a)* L'hépatonéphrite simple est à différencier, d'une part de l'ictère catarrhal, d'autre part des néphrites aiguës.

L'ictère catarrhal, dans sa forme typique, sera facilement éliminé par l'absence d'albuminurie, de cylindrurie, d'azotémie.

Les néphrites aiguës, réciproquement, ne comportent ni ictère, ni gros foie, ni cholurie dans leur symptomatologie normale.

Des formes de passage existent toutefois entre ces deux ordres de faits d'une part, et l'hépatonéphrite qui en est la combinaison d'autre part. Le classement de ces faits peut être difficile. Il dépend essentiellement des modalités évolutives. Nous n'hésitons pas à éliminer du cadre des hépatonéphrites les ictères ayant comporté de manière transitoire une albuminurie de quelques centigrammes sans autres symptômes rénaux susceptibles d'influencer l'évolution et le traitement.

Diagnostic de l'hépatonéphrite hémorragique. — L'hépatonéphrite hémorragique est à différencier des ictères graves sans néphrites. A ce propos, se pose la question de l'*atrophie jaune aiguë du foie* de Frerichs-Rokitanski.

Cette question complexe est à envisager à un double point de vue. Sur le plan anatomique, l'atrophie jaune aiguë, dont l'expression histologique est la nécrose centrolobulaire, est une lésion assez banale et il ne fait pas de doute qu'elle ne puisse être constatée dans certaines hépatonéphrites et plus spécialement dans certaines hépatonéphrites toxiques (phosphore, tétrachloréthane, apiol, etc...).

Au point de vue clinique, le terme d'atrophie jaune aiguë sert à désigner une entité morbide, mais il est à ce sujet pris dans une acception différente en France et à l'étranger.

Selon Hexheimer et selon Bergstrand¹, l'atrophie jaune aiguë évolue habituellement suivant le mode de l'ictère aggravé. A la phase d'ictère grave, il y a de la jaunisse, des hémorragies, souvent des érythèmes, parfois de l'ascite et des œdèmes; des symptômes nerveux sont notés. Dans le sang existe une augmentation du taux des aminoacides; le tableau clinique est différent de celui de l'hépatonéphrite.

Selon Garnier et Reilly, l'atrophie jaune aiguë n'est, suivant l'expression de Chabrol, qu'un subictère d'allure suraiguë.

1. D'après Chabrol. *Les Ictères*. 1 vol. Masson, édit. 1932.

Après une courte phase d'invasion marquée par des symptômes typhoïdes, apparaissent un ictère, des hémorragies, des troubles nerveux. Il existe une diurèse assez élevée, mais avec hypoazoturie. L'albuminurie existe ou est absente. Il y a dans le sang, tantôt une rétention uréique qui n'a jamais dépassé 0 gr. 77, tantôt une urée normale. Il résulte de cette description que tantôt l'atrophie jaune aiguë ainsi comprise rentre dans le cadre des hépatonéphrites, tantôt en est distincte. Nous ne pouvons donc souscrire à la conception de Vague qui intègre l'atrophie jaune aiguë en bloc dans le cadre des hépatonéphrites. Nous pensons que cependant, dans les cas qui ont été décrits en France sous le nom d'atrophie jaune aiguë, il en est un certain nombre qui méritent d'être classés parmi les hépatonéphrites aiguës cryptogénétiques.

Un diagnostic délicat de la forme hémorragique est le diagnostic avec certaines *septicémies avec ictère et albuminurie*. On sait en effet que l'ictère, l'albuminurie font partie de la symptomatologie normale de certaines septicémies à staphylocoques ou à streptocoques. Or, ces mêmes agents pathogènes sont responsables de certaines hépatonéphrites. En fait, il s'agit là d'une question qui mérite à peine de retenir l'attention : dès qu'il y a ictère, gros foie, albuminurie, hyperazotémie, il y a hépatonéphrite ; suivant le contexte clinique l'on classera le cas, soit parmi les hépatonéphrites primitives, soit parmi les hépatonéphrites secondaires à une septicémie. Dans les deux cas c'est tout de même d'une hépatonéphrite qu'il s'agit.

Diagnostic de l'hépatonéphrite avec œdèmes. — c) L'hépatonéphrite avec œdème est à différencier, d'une part des néphrites œdémateuses simples où le foie n'est pas lésé ; d'autre part des hépatites hydropigènes sur lesquelles Caroli attirait récemment l'attention. Dans les observations de cet auteur, il y eut une alternance de poussées d'ictère et d'œdème qui aurait pu faire penser à une hépatonéphrite. Mais l'examen rénal entièrement négatif permet d'éliminer complètement ce diagnostic et de rattacher à une hépatite le double syndrome.

Diagnostic de l'hépatonéphrite hémolytique. — L'hépatonéphrite hémolytique est à séparer des ictères hémolytiques sans participation rénale, ce qui est en général facile. La présence d'hémoglobinurie amène à discuter un diagnostic avec les hémoglobinuries acquises, d'origine toxique ou infectieuse. Le diagnostic est difficile dans certains cas, puisque les hémoglobinuries, quelle que soit leur origine, peuvent s'accompagner d'albuminurie et être suivies d'un ictère d'origine hémolytique. Il est important ici de compléter l'examen rénal par la recherche des cylindres et de rechercher par l'examen hépatique un signe certain de lésion du foie. Mais en fait, le diagnostic est plus théorique que pratique.

Habituellement, le tableau clinique, les circonstances étiologiques, séparent totalement les deux ordres de faits.

Diagnostic des hépatonéphrites chroniques. — Il reste à envisager le diagnostic le plus délicat, celui des *hépatonéphrites chroniques*. C'est certainement le point où les limites de l'affection ont le plus besoin d'être précisées.

Du côté du mal de Bright, la limite ne peut être précisée que grâce à la recherche de l'hépatomégalie ou grâce à la constatation répétée d'ictère. Encore faut-il s'assurer que l'hépatomégalie n'est pas due à une origine cardiaque et que l'ictère n'est pas un simple accident intercurrent.

Un problème délicat est de séparer l'hépatonéphrite des cirrhoses. Ici l'élément différentiel peut être trouvé dans la recherche de la lésion rénale. Or Gaujoux et Brahic ont noté assez souvent une constante d'Am bard élevée chez des cirrhotiques. Pour nous, ce symptôme est à lui seul insuffisant pour permettre de penser à une hépatonéphrite. Il est nécessaire que la lésion rénale soit plus nette : albuminurie, azotémie. L'âge auquel apparaît la cirrhose, le terrain usé sur lequel elle évolue, expliquent suffisamment une constante d'Am bard abaissée et rien ne nous permet dès lors de la considérer « comme un symptôme d'une lésion rénale étroitement intriquée à la lésion hépatique et semblant évoluer sous l'influence de la même cause. »

C'est également à propos de l'hépatonéphrite chronique que se pose la question du diagnostic avec la *Maladie amyloïde des viscères*. Le fait que habituellement l'infiltration hépatique soit totalement silencieuse au point de vue fonctionnel ne permet pas de considérer habituellement la maladie amyloïde comme une hépatonéphrite. Le syndrome ne répond pas à notre définition. Il n'est pas impossible d'ailleurs que des recherches ultérieures amènent une modification de cette conception. Nul ne s'étonne actuellement de voir certaines amyloses évoluer comme des néphrites. Il n'est pas interdit de penser que certains cas puissent se comporter comme des hépatonéphrites chroniques. Il résulte de ceci que le diagnostic d'hépatonéphrite chronique doit être porté avec réserve. Il ne doit être envisagé que dans les cas où les signes hépatiques et rénaux sont suffisants pour justifier un traitement spécial.

CHAPITRE V

ÉTIOLOGIE ET FORMES ÉTIOLOGIQUES

Les hépatonéphrites s'observent à tout âge. Parfois elles apparaissent comme des affections primitives, parfois comme des affections secondaires. Elles peuvent notamment compliquer une maladie infectieuse (pneumonie, érysipèle), survenir au cours d'une grossesse ou après un avortement provoqué.

L'hépatonéphrite peut s'observer dans chacune de ces deux conditions essentielles : être tantôt infectieuse, tantôt toxique, tantôt cryptogénétique.

Hépatonéphrites infectieuses.

Parmi les hépatonéphrites infectieuses, l'une des plus importantes est la *spirochétose ictérogène ou ictérohémorragique*, due à un germe spécifique, le spirochète d'Inada et Ido. Elle s'observe surtout chez les égoutiers, les maraîchers, les sujets en contact avec un terrain humide qui peut être souillé par les urines du rat. Cet animal joue en effet le rôle de réservoir de virus. La maladie peut également résulter de bains de rivière. L'incubation est de cinq à onze jours. Le tableau réalisé est soit celui d'une hépatonéphrite simple, soit celui d'une hépatonéphrite hémorragique, soit même d'une forme fruste, c'est dans ce cadre en effet que pourraient être classées certaines formes pseudo-grippales accompagnées de subictère, d'urobilinurie et d'albuminurie avec azotémie. Outre la notion étiologique, les signes qui peuvent faire penser à la spirochétose sont la congestion de la face

donnant à l'ictère un aspect flamboyant, la congestion des conjonctives, la netteté du syndrome méningé, la présence de myalgies, la présence d'herpès et enfin en cas de guérison le fait qu'une rechute est quasi constante au cours de la convalescence. Mais le diagnostic se fait surtout par le laboratoire, l'on peut au début rechercher le spirochète dans le liquide céphalorachidien et surtout pratiquer l'inoculation du sang au cobaye qui fait un ictère grave. Plus tard le spirochète peut être recherché dans l'urine. Il peut y être constaté de manière précoce à l'état intracellulaire (Merklen et Waitz), habituellement sa présence, à l'état libre, est relativement tardive. L'inoculation au cobaye du culot de centrifugation est utile pour contrôler les résultats de l'examen à l'ultramicroscope ou de l'examen du culot après imprégnation argentique.

Après le dixième jour, l'agglutination du spirochète, la recherche des immunisines sont des signes sanguins précieux et c'est très souvent grâce aux premiers que le diagnostic peut être porté.

La *fièvre jaune*, maladie due à un ultravirus transmis par *Stegomya fasciata*, donne lieu à une hépatonéphrite grave évoluant en deux phases : une phase d'invasion, « phase rouge », marquée par de la fièvre, un coup de barre lombaire, des vomissements, une intense congestion de la face, de l'albuminurie. Après trois ou quatre jours, la température tombe ; elle remonte après quelques heures, tandis que se réalise une hépatonéphrite grave du type hémorragique. La mort est fréquente.

La *fièvre bilieuse hémoglobinurique* dont les rapports avec le paludisme sont vraisemblables, donne lieu à une hépatonéphrite hémolytique.

Enfin, parmi les maladies coloniales, il faut encore citer la *dengue* et les *fièvres récurrentes*. Celles-ci, dans leur forme bilieuse notamment, peuvent réaliser un type classique d'hépatonéphrite à rechute.

En dehors de ce premier groupe de faits, il convient d'insister sur le rôle que peuvent jouer dans l'étiologie des hépatonéphrites une série de germes plus banaux.

Le *tréponème de la syphilis* est en cause dans quelques cas d'hépatonéphrites aiguës et chroniques.

Le *staphylocoque blanc ou doré*, le *streptocoque* (qu'il s'agisse de septicémie ou d'érysipèle), le *pneumocoque* (qu'il s'agisse de septicémie ou de pneumonie), sont en cause dans certaines observations.

Le *bacille de Pfeiffer* est incriminé dans un cas par Pasteur Vallery-Radot, Dérot et Maurie.

Les microbes du *groupe typhoparatyphique* peuvent être à l'origine d'épidémies d'hépatonéphrites (Armand-Delille, Paiseau, Pagniez et Escalier).

Le *colibacille* intervenait chez les malades de May et Boulin, de Rathery, Dérot et Ferroir.

Mais en pareil cas une réserve est à faire du fait que ces germes banaux peuvent avoir un rôle de virus de sortie.

Récemment, on a insisté sur le rôle des anaérobies et notamment du *perfringens* (Widal, Lemierre, Abrami et Léon Kindberg, Carnot, Laederich, Harvier, Jeannin, *Thèses* de M. A. Weill et de Touzé) qui donne lieu à des hépatonéphrites hémolytiques et qui est peut-être responsable de la maladie bronzée hématurique du nourrisson. Le *bacille funduliformis* (Tessier, Reilly, Rivalier et Stefanescu, Cathala, Lemierre, Font-Réault) donne lieu dans certains cas à des hépatonéphrites simples ou hémorragiques. Exceptionnellement, l'hépatonéphrite succède à une *scarlatine* (Vague), ou bien à une *angine d'étiologie inconnue* (Pasteur Vallery-Radot et Dérot).

Hépatonéphrites toxiques.

Les hépatonéphrites *d'origine toxique* sont aussi fréquentes que les hépatonéphrites d'origine infectieuse.

La plus anciennement connue est l'hépatonéphrite *phosphorée* qui est devenue exceptionnelle.

L'*arsenic* surtout sous la forme d'arsenic trivalent (*Thèse* de Lazerat, recherches expérimentales de Pasteur Vallery-Radot), l'*or* (*Thèse* de Rolin), le *plomb* (Rathery, Pasteur Vallery-Radot), sont responsables de certains cas. Par contre, le mercure nous paraît léser le foie de manière telle-

ment accessoire qu'il ne peut être retenu parmi les facteurs étiologiques.

Parmi les dérivés organiques, le *chloroforme* (Quénu, Fiesinger, Auburtin) et les dérivés voisins : *tétrachloréthane* (Legge, Fiessinger, Brodin et Wolff, Boidin, Rouqués et Albot), *tétrachlorure de carbone* (Duvour, Ribert et Desoille, Gautier, Chatron et Saidmann, *Thèse* de Jeulain) ont une importance assez grande. Le premier donne lieu à des hépatonéphrites au cours de son emploi comme anesthésique ; les deux derniers dérivés sont d'un emploi industriel.

Le *jaune d'acridine* (Ch. Richet fils et Couder, *Thèse* de Vidal), l'*acide phénylquinoléique-carboxylique* (Chabrol, Fiesinger et Albeaux-Fernet, Jacquet), le *mercurochrome*, sont des médicaments susceptibles de réaliser une hépatonéphrite.

Plus rarement, on a vu celle-ci résulter d'une intoxication par le *nitrite d'amyle*, la *pyrocatéchine* (Halbron).

Tout récemment, l'attention a été attirée sur l'*apiol*. Celui-ci est responsable d'un certain nombre de cas d'hépatonéphrites hémorragiques graves, associées parfois à des symptômes de polynévrite ou à des symptômes de tétanie. L'on s'est demandé si c'était l'*apiol* lui-même ou bien une impureté qui agissait. Il semble que l'*apiol* soit directement responsable de l'hépatonéphrite (Patoir), mais que les symptômes de polynévrite relèvent d'une impureté du produit le phosphate de triorthocrésyl (H. Roger et Recordier).

Hépatonéphrites cryptogénétiques.

Il reste un certain nombre de cas où aucune étiologie toxique ou infectieuse n'est retrouvée. Les hémocultures et les examens de laboratoire sont négatifs. On s'est demandé un moment si ces faits dont l'évolution rappelle parfois celle de la spirochétose ne devaient pas lui être rattachés (Garnier et Reilly, Jean Tapie) ; mais il ne semble pas que cette infection soit toujours en cause et Pr. Merklen, Lemierre, Labbé, Pasteur Valléry-Radot, N. Fiessinger, admettent l'existence de formes cryptogénétiques dont l'origine est très vrai-

semblablement infectieuse. C'est parmi les cas de cet ordre que devraient prendre place quelques-unes des observations publiées en France sous le nom d'atrophie jaune aiguë du foie. C'est encore comme une hépatonéphrite cryptogénétique que doit être considérée l'hépatonéphrite de la grossesse dans l'étiologie de laquelle le colibacille a toutefois été incriminé.

CHAPITRE VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous serons très brefs sur ce chapitre. L'hépatonéphrite telle que nous l'avons conçue est en effet un syndrome. La seule unité anatomique réside dans le fait de l'association de lésions rénales et hépatiques, quelles que soient leur nature et leur intensité.

Nous envisagerons successivement les lésions du foie et celles du rein.

Le foie.

Le foie est à l'autopsie tantôt rouge, congestif et hypertrophié, tantôt au contraire petit, mou, jaunâtre, paraissant trop petit pour sa capsule. Exceptionnellement, il peut être distendu par des bulles gazeuses.

Au point de vue histologique, Vague qui, dans sa monographie a fait une remarquable étude de la question, distingue deux ordres de faits : les lésions de type hyperplasique, les lésions de type dégénératif ou nécrotique.

Type hyperplasique. — Dans le type hyperplasique qui correspond macroscopiquement à de gros foies congestifs, les cellules hépatiques sont principalement dans la région périportale, volumineuses, claires, parfois en amitose. A un degré de plus, on peut y trouver de fines granulations graisseuses qui peuvent même s'agglomérer ; quelques rares cellules sont en voie de dégénérescence, érythrophiles. Les travées sont fréquemment disloquées par suite de la congestion et de la rupture des fibrilles d'Oppel. Les cellules de Küpfer

sont hyperplasiées, surtout autour des deux pôles du lobule. Il existe une congestion intense et une infiltration cellulaire périportale dans laquelle il n'est pas rare de trouver des polynucléaires.

Le premier aspect à type d'hyperfonctionnement peut évoluer vers la guérison, vers la sclérose périportale ou vers la dégénérescence ou la nécrose. Il est possible, dans ce dernier cas, de noter, à côté de cellules hyperplasiées, des cellules dégénératives, atrophiques ou hypertrophiques.

Type dégénératif et nécrotique. — Vague distingue dans ce type qui correspond plus spécialement aux foies petits, trois formes principales.

La *dégénérescence graisseuse* est caractérisée par une infiltration cellulaire de tout le protoplasma, qui peut aller jusqu'à la suppression du noyau. Cette dégénérescence atteint surtout les cellules périportales et celles de la zone intermédiaire ; les cellules de Küpfer sont normales, le stroma respecté, une réaction histocytaire à début périportal existe dans les cas prolongés.

La *dégénérescence centrolobulaire* est caractérisée par des lésions nécrotiques frappant les cellules du centre du lobule. Les cellules atteintes peuvent disparaître ou être remplacées par des gouttelettes graisseuses. Les cellules de Küpfer et les fibrilles réticulées sont parfois presque intactes, leur conservation contrastant avec la destruction cellulaire laisse apparaître le squelette du foie comme vidé de son contenu. Enfin, dans ce que l'on a appelé l'*atrophie rouge*, des hématies sont épanchées dans ce treillis. Ces lésions en îlots plus ou moins importants peuvent voisiner avec des lésions de dégénérescence graisseuse. Le degré de réaction interstitielle dépend de la durée de l'affection.

Parfois enfin on peut observer la *nécrose totale du lobule*, véritable exagération des processus précédents.

Les reins.

Au point de vue macroscopique, on note tantôt un gros rein rouge, tantôt un gros rein blanc. Les lésions histologiques

sont des plus variables ; parfois l'on observe des lésions extrêmement discrètes à type de *congestion rénale*. Il y a alors glomérulite congestive, infiltration interstitielle discrète ; les tubes contournés ont une lumière élargie et rappellent les images décrites par André Mayer et Rathery sur des reins en état de polyurie provoquée. Parfois existent des lésions de nécrose brutale de tout le parenchyme sécréteur et du tissu interstitiel. Cet aspect a été observé par Oberling dans un cas d'hépatonéphrite suraiguë.

Le plus souvent, il s'agit de *lésions mixtes insulaires* atteignant à des degrés divers les glomérules, les tubes et les éléments du tissu interstitiel.

Dans la région des glomérules, on trouve tantôt un aspect congestif, tantôt un exsudat albumineux, parfois des lésions de prolifération de la capsule et du peloton glomérulaire. Les cellules des tubes sont parfois atteintes de cytolysse de degrés variables, parfois d'homogénéisation, parfois de dégénérescence granulo-graisseuse ou grasseuse.

Les lésions interstitielles vont de la simple congestion à l'œdème et à la prolifération conjonctive, suivant le degré de l'atteinte. Il n'y a aucun aspect qui ne puisse être observé au cours des hépatonéphrites.

* *

Les lésions rénales et hépatiques que nous venons de schématiser très brièvement peuvent s'unir de manière variable.

Vague donne comme types d'associations fréquentes :

a) Un type hyperplasique : foie congestif et hyperplasique, associé à un rein d'aspect congestif ou dégénératif ;

b) Un type dégénératif ou nécrotique : foie présentant des lésions de dégénérescence grasseuse, de nécrose centrolobulaire ou de nécrose totale. Rein atteint de dégénérescence grasseuse, de lésions marquées de cytolysse et d'homogénéisation ou de nécrose massive.

* *

Qu'il s'agisse du foie ou des reins, aux lésions du parenchyme peuvent se combiner des lésions spéciales à certaines

étiologies : petits abcès nécrotiques ou gazeux dans les hépatonéphrites à anaérobies, petits foyers inflammatoires à polynucléaires plus ou moins altérés, ou petits abcès en voie de suppuration dans les hépatonéphrites à pyogènes, lésions artériolaires de type syphilitique, etc... Dans un cas d'hépatonéphrite à perfringens, Widal, Lemierre, Abrami et Léon Kindberg ont noté comme unique lésion rénale la présence dans tous les éléments rénaux de poussières, tantôt amorphes, tantôt à forme d'hématies plus ou moins déchiquetées.

A ces lésions hépatorénales s'ajoutent des lésions variables des autres organes et une chaîne ininterrompue de faits de transition relie notamment les hépatonéphrites aux septicémies.

Mais il est un point capital sur lequel nous voulons insister en terminant : c'est la possibilité, dans les hépatonéphrites les plus typiques, d'observer des lésions extrêmement discrètes ou des lésions en voie de réparation dans l'un des organes, alors que l'autre paraît très profondément lésé. Parfois, aussi, les modifications anatomiques des deux organes sont pareillement discrètes. « Un malade, écrit Pasteur Vallery-Radot¹, peut être mort avec des signes accentués, hépatiques et rénaux, à la suite d'une infection ou d'une intoxication, et cependant l'examen histologique peut révéler un foie ou un rein d'apparence presque intact... » C'est en nous basant sur des faits de cet ordre qui sont fréquents aussi bien au cours de la spirochétose ictérigène qu'au cours des hépatonéphrites toxiques, que nous avons proposé de définir l'hépatonéphrite comme un syndrome purement clinique traduisant un trouble simultané des fonctions rénales et hépatiques, quel que soit le degré des lésions anatomiques.

1. Les Hépatonéphrites, p. 334, *loc. cit.*

CHAPITRE VII

PRONOSTIC

Le pronostic des hépatonéphrites dépend de trois facteurs : la gravité du trouble fonctionnel hépatorénal, l'existence des troubles associés, le potentiel évolutif de l'affection.

La gravité du trouble fonctionnel est le facteur qui peut le mieux être évalué. *Au point de vue clinique*, nous noterons la gravité qui s'attache à la constatation d'un syndrome hémorragique intense, de troubles nerveux marqués, d'une forte baisse de la diurèse, surtout si celle-ci va de pair avec un amoindrissement considérable des facultés de concentration du rein. Il ne nous a pas semblé par contre que le degré de l'ictère permit de préjuger aucunement de l'évolution. *Au point de vue biologique*, les différents troubles humoraux ont une valeur différente les uns des autres. Une urée élevée indique un mauvais fonctionnement rénal, mais l'élévation du taux des éléments qui interviennent dans la composition de l'azote résiduel est d'un pronostic plus sévère, car il indique un trouble de l'uréogénèse et partant un fléchissement organique général. L'abaissement de la réserve alcaline lorsqu'il est très marqué est d'un pronostic sévère, mais dans certains cas une réserve alcaline encore élevée, allant de pair avec une élévation des éléments de l'azote résiduel, est d'un pronostic non moins grave. Il est difficile de dire si les troubles du métabolisme du chlore, du calcium, du sucre libre, ont une valeur pronostique ; tout au moins, cela ne ressort pas de l'étude des observations que nous avons envisagées. Il nous a semblé, par contre — mais cela demande confirmation — que l'hypocholestérolémie indiquait un

trouble grave et on ne saurait contester la valeur fâcheuse qui s'attache à une élévation marquée du taux du sucre protidique. Dans l'ensemble, les modifications humorales qui indiquent le mieux l'intensité du trouble organique seraient donc :

L'élévation de la rétention azotée et du sucre protidique ; l'effondrement de la réserve alcaline ou au contraire sa conservation relative quand celle-ci coïncide avec une élévation marquée du taux de l'azote résiduel ; l'élévation de la protidoglycémie.

Ces investigations cliniques et humorales permettent, en général, de se rendre compte d'une manière assez exacte de l'intensité du trouble fonctionnel hépatorénal. Certaines d'entr'elles, et plus spécialement l'étude de la diurèse et de l'équilibre azotémique, renseignent aussi sur *la prédominance hépatique ou rénale* du trouble. L'on sait par ailleurs, que les lésions hépatiques sont celles dont le traitement est le plus délicat.

Les symptômes associés ont également de l'importance. Une fièvre très élevée ou au contraire une hypothermie contrastant avec un état général sévère, l'existence d'une chute tensionnelle et d'un fléchissement cardiaque, l'existence d'un syndrome méningé, d'une anémie marquée, témoignent d'un pronostic sévère qu'indique de manière générale la présence d'une lésion organique quelconque surajoutée à l'hépatonéphrite.

Le point le plus délicat à apprécier est *le potentiel évolutif de la maladie*. En effet, malgré un syndrome biologique extrêmement grave, on a parfois la surprise de voir guérir à la suite d'une brusque amélioration du fonctionnement hépato-rénal, une hépatonéphrite dont le pronostic paraissait désespéré. C'est ici que doit être envisagé le rôle des facteurs étiologiques : les hépatonéphrites dues à l'apiol, au phosphore, aux anaérobies, aux staphylocoques, sont en général très sévères. En cas d'intoxication, l'on peut tenir compte de la dose ingérée, mais il y a à ce propos trois réserves à faire : il est difficile d'apprécier ce qui a été rejeté par les vomissements ; il faut tenir compte des susceptibilités individuelles

et des intolérances, et enfin et surtout certains toxiques, comme le plomb, sont beaucoup plus agressifs quand ils sont ingérés à doses faibles et répétées, qu'à doses massives, comme le montrent notamment les observations de Rathery et Michel, de Rathery, Dérot et Moline. Par contre, un facteur non négligeable de pronostic est la durée du temps d'incubation séparant la date d'introduction du toxique de celle de l'apparition des premiers symptômes. L'importance de ce facteur a été établie dans l'intoxication par le phosphore. Ces données de l'étiologie ne sont pas toujours précises ; force est alors de tenir compte des variations quotidiennes de l'état clinique indiquant la tendance de la maladie. Un signe précieux est fourni par l'étude quotidienne de la diurèse, et plus encore du pouvoir de concentration des reins. Ce facteur a dans les hépatonéphrites l'importance que lui ont attribuée, dans les néphrites mercurielles, Lemierre et Etienne Bernard.

En résumé, l'appréciation du potentiel évolutif de l'affection est donc difficile à préciser. La nature de l'agent causal et en cas d'intoxication, la dose ingérée ; les modifications quotidiennes de concentration des reins sont les éléments les moins imprécis permettant de le déterminer.

CONCLUSIONS

I. — On appelle hépatonéphrites une affection caractérisée par l'évolution simultanée de symptômes hépatiques et rénaux étroitement intriqués, dus à des troubles hépatiques et rénaux liés apparemment à l'action pathogène d'une même cause infectieuse ou toxique.

II. — L'absence de parallélisme entre les lésions anatomiques et les troubles des fonctions hépatiques et rénales ne permet pas de donner une définition purement anatomique de l'hépatonéphrite.

III. — L'hépatonéphrite se caractérise par une série de symptômes cliniques qui peuvent schématiquement être groupés en quatre syndromes principaux :

- un syndrome hépatobiliaire ;
- un syndrome rénal ;
- un syndrome hémorragique ;
- un syndrome nerveux ;

La présence simultanée d'éléments appartenant aux deux premiers syndromes est indispensable au diagnostic.

IV. — A ces syndromes principaux peuvent s'ajouter des syndromes accessoires : syndrome cardio-vasculaire, syndrome respiratoire, syndrome anémique, syndrome œdémateux, etc.

V. — Au point de vue biologique les troubles caractérisant l'hépatonéphrite portent essentiellement sur la protidémie, la cholestérolémie, le sucre libre et protidique, l'équilibre minéral, l'équilibre acido-basique et l'azotémie.

VI. — Les modifications de l'azotémie sont particulièrement importantes ; deux types extrêmes peuvent être décrits : un type à prédominance rénale caractérisé par une rétention essentiellement uréique, un type à prédominance hépatique ou la rétention porte avant tout sur les éléments de l'azote résiduel. Tous les intermédiaires existent entre ces types extrêmes.

VII. — Bien qu'elle soit fréquemment associée à l'hypochlorémie, l'azotémie ne paraît habituellement pas liée à cette dernière.

VIII. — Une élévation de la réserve alcaline associée à l'hypochlorémie plasmatique et globulaire ne peut, dans les hépatonéphrites être considérée comme un test d'hypochlorémie tissulaire.

IX. — Les formes cliniques de l'hépatonéphrite peuvent être réparties en deux groupes : les formes élémentaires, les formes complexes.

Parmi les premières figurent l'hépatonéphrite simple, l'hépatonéphrite hémorragique, les hépatonéphrites frustes.

Parmi les secondes prennent place : l'hépatonéphrite avec syndrome hémolytique, l'hépatonéphrite avec réaction méningée, l'hépatonéphrite avec œdème ; celle-ci est d'observation rare. Une place à part est à réserver aux hépatonéphrites chroniques.

X. — Au point de vue étiologique les hépatonéphrites sont tantôt primitives, tantôt secondaires. L'agent causal peut être un toxique : phosphore, chloroforme, plomb, tétrachloréthane, apiol, ou un agent infectieux : spirochète d'Inada-Ito, virus amaril, pneumocoque, staphylocoque, bacille de Pfeiffer, etc...

XI. — Il existe des hépatonéphrites cryptogénétiques. L'allure clinique permet de soupçonner dans la plupart des cas l'intervention d'un agent infectieux inconnu.

XII. — Un certain nombre des cas décrits en France sous

le nom d'atrophie jaune aiguë du foie paraissent pouvoir être rangés parmi les hépatonéphrites, mais il ne saurait en être ainsi de tous les cas et l'on n'est pas autorisé à notre avis à enlever toute autonomie à la maladie de Frerichs-Rokitanski.

VU :

Le Président de thèse,

F. RATHERY.

VU :

Le Doyen,

ROUSSY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris.

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. — Le purpura des hépatiques. *Annales de Méd.*, janvier 1935.
- AMEUILLE. — Azotémie et azoturie dans les ictères infectieux. *Presse Méd.*, 10 avril 1919, p. 189.
- AMEUILLE, PARISOT et TIXIER. — Néphrites aiguës avec ictère. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 avril 1916.
- ARMAND-DELILLE. — Discussion à propos de la communication de MM. Pagniez et Escalier. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 février 1926, p. 321.
- ASKURA. — Étude sur l'hormone de désintoxication du foie (yakriton); effet prophylactique du yakriton sur l'intoxication phosphorée aiguë du lapin. *Tohoku, Journ. Exp. Méd.*, novembre 1929.
- AUBURTIN. — Les effets tardifs du chloroforme. *Thèse de Paris*, 1906.
- BAIZE et MAYER. — Sur un cas de septicémie puerpérale à b. perfringens. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, n° 30, p. 1294, 15 novembre.
- BARIÉTY (M.). — Des sels biliaires. Méthode de caractérisation. Étude physioclinique. Un vol., 187 p., Arnette édit., 1927.
- BARIÉTY et DEPARIS. — Un nouveau cas mortel de spirochétose ictéro-hémorragique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 janvier 1933, p. 10.
- BECHER. — Étude sur la valeur de la réaction xanthroprotéique du sang désalbuminé à l'état normal et pathologique. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1924, nos 46-48 et *D. Arch. f. Klinische Med.*, vol. 152, p. 82.
- BECHER et HERMANN. — L'azote aminé libre ou en combinaison dans le sang et dans les tissus désalbuminés dans des conditions normales et pathologiques. III Données dans le sang au cours des affections du foie. *Deut. Archiv. f. Klinische Méd.*, p. 1, 20 avril 1932.

- BECHER, LITZNER et TAGLICH. — La teneur en phénol du sang à l'état normal et pathologique. *Zeitschr. f. Klinische Med.*, 1926, t. CIV, p. 195.
- BINET et M^{me} HAULBERSZ-MARINOWSKA. — La néphrite aiguë expérimentale, son syndrome humoral. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 avril 1933, p. 583.
- BINET et MAREK. — La néphrite aiguë expérimentale, son traitement. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 avril 1933, p. 586. *Ann. de Thér. Biol.*, 15 novembre 1934.
- BOIDIN, ROUQUÉS et ALBOT. — Ictère grave toxique par le tétrachloréthane chez une ouvrière perlière. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 juillet 1933.
- BOSSON (Maurice). — De la désintégration protidique au cours de la spirochétose ictérigène. *Thèse de Paris*, 1922.
- BRAHIC. — A propos du rapport uréique hémato-urinaire. *Marseille Médical*, 25 octobre 1933, p. 474.
- BRODIN. — Les variations de l'azote résiduel du sérum sanguin ; leur importance comme signe d'insuffisance hépatique. *Thèse de Paris*, 1913.
- BRODIN et GRIGAUT. — Les hyperazotémies aiguës et l'importance de l'azote résiduel comme signe d'insuffisance hépatique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, n° 31, p. 1667, 29 novembre.
- BRULÉ, HILLEMANT et MALLARMÉ. — Hépatonéphrite aiguë grave de nature indéterminée, guérison rapide. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 février 1934, p. 317.
- BRULÉ et LENÈGRE. — Hépatonéphrite grave après ingestion d'un abortif. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 mai 1932, p. 860.
- CARRIE. — Les syndromes ictériques. 1 vol., Doin, 1930.
- CARNOT. — Syndrome ictéro-urémique par septicémie hémolytique à perfringens. *Paris Médical*, t. LXXXVII, 20 mai 1933, p. 443.
- CARNOT et WEILL. — Ictère spirochétosique après suicide par immersion dans le petit bras de la Seine. *Paris Médical*, t. XCI, 19 mai 1934, p. 438.
- CAROLI. — *Thèse Touzé, loc. cit.*
- CAROLI, CACHERA et DEPARIS. — Les formes hydropiques de l'ictère catarrhal. *Paris Médical*, 99, 20, 435. 16 mai 1936.
- CASTAIGNE et CHAUMERLIAC. — Les azotémies d'origine extrarénale. *Rapport présenté au Congrès de l'Insuffisance rénale*. Evian, 1933. 1 vol. Masson, édit., p. 1.
- CATHALA, BOURGEOIS et GABRIEL. — Deux cas de septicémie primitive due au bacille funduliformis. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933, n° 3, p. 96, 27 janvier.
- CHABANIER et LOBO-ONELL. — Chlorémie et syndrome toxique post-opératoire. *Presse Méd.*, 1934, n° 13, p. 251, 14 février.

- CHABROL. — Les ictères, 1 vol., Masson, 1932.
- CHABROL, BUSSON et MENNECIER. — Les ictères de l'acide phénylquinoléine carboxylique. *B. M. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 1931, p. 1541, 23 octobre.
- CHABROL et BUSSON. — A propos d'un cas d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, 23 octobre, p. 1568.
- CHABROL et COTTET. — A propos d'un ictère infectieux avec atrophie sub-chronique du foie. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 mai 1932, p. 784.
- CHABROL et SALLET. — Sur un cas de gangrène de la main au cours d'une septicémie ictérigène a perfringens. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, 29 avril, n° 14, p. 624.
- CORNIL (L.) et VAGUE (J.). — Étude biologique et anatomique de l'hépatonéphrite diphtérique expérimentale. *Soc. de Biologie*, juillet 1935.
- COSTA et TROISIER. — Deux épidémies d'ictère commun. La contagion et les réserves du virus ictérigène. Les rapports de l'ictère épidémique avec l'ictère catarrhal et l'atrophie jaune aiguë sporadique. *Ann. de Méd.*, 16 septembre 1924, p. 180.
- COTTET (Jean). — *Une nouvelle technique des dosages des sels biliaires dans le sang. Ses résultats cliniques*. Un vol. 132 pages, Le François, édit., 1935.
- COURTOIS, LECOQ et GULMANN. — Colibacillose et grossesse. Communication faite au Congrès de la colibacillose Châtel-Guyon, 1934.
- CRISTOL et PUECH. — Sur la nature des composés azotés dosés par l'indice de polypeptidémie. Polypeptides ou azote aminé combiné. *Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier*, décembre 1933.
- DÉROT. — Les hépatonéphrites aiguës. *L'orientation Médicale*, juin 1934.
- La créatininémie. *Thèse de Paris*, 1932.
- Quelques faits récents concernant les azotémies et leur traitement. *La Médecine Internat.*, décembre 1934, p. 447.
- DORÉ. Le syndrome urinaire de la pneumonie bilieuse. *Arch. Mal. Reins*, t. VI, p. 200, vol. 1931-1932.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Le poison des amanites mortelles. Masson, 1933.
- DUMAREST, LEBEUF et MOLLARD. — Intoxication, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie. *Journ. de Méd. et de Chir. prat.*, 25 avril 1932.
- DUNAN et VAGUE. — *Thèse de Vague, loc. cit.*
- DUVAL, ROUX et GOLFFON. — Essai sur l'intoxication par les polypeptides. *Presse Méd.*, 14 novembre 1934, p. 1785.

- DUVOIR, LAUDAT, POLLET et BERNARD (Jean). — Hépatonéphrite après ingestion d'un abortif, hypoazotémie et hypoazoturie. parallèle à la période de régression. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 mai 1933, p. 607.
- DUVOIR, GUIBERT et DESOILLE. — Intoxication par le tétrachlorure de carbone. *Ann. de Méd. leg.*, novembre 1933.
- FIESSINGER. — Discussion à propos de la communication de MM. Pagniez et Escalier. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, février 1926, p. 322.
- FIESSINGER. — Angiocholécystite aiguë, septicémie éberthienne sans dothiéntérie. Hépatonéphrite avec ictère, hémorragie et azotémie, guérison. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 avril 1920, p. 506.
- FIESSINGER. — L'action précoce du chloroforme sur le foie. *Soc. de Biol.*, 19 mai 1906.
- FIESSINGER et ALBEAUX-FERNET. — Ictère grave dû à une intoxication cinchophénique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933, n° 26, p. 1194, 27 octobre
- FIESSINGER et MOUTAZ. — Contribution à l'étude des ictères dûs au chloroforme. *Rev. de Chirur.*, t. LII, fasc. 2, p. 424, Septembre-Octobre 1916.
- FIESSINGER, WOLFF et BLUM. — Les lésions dégénératives et réactionnelles dans les hépatites expérimentales de la souris intoxiquée par le tétrachlorétane. *Soc. de Biol.*, 87, 1922, n° 27.
- FIESSINGER et WOLFF. — Les ictères des perlières et les hépatites par le tétrachlorétane. *Ann. de Méd.*, 1922.
- FIESSINGER. — L'azotémie hépatique. *Journ. des Prat.*, 22 juillet 1933, p. 468.
- FIESSINGER, BÉNARD et HERBAIN. — L'uréogénèse au cours de la perfusion expérimentale du foie. *Soc. de Biol.*, 15 juin 1934.
- FIESSINGER. — L'intoxication par les polypeptides. *Presse Méd.*, 14 novembre 1934, p. 1787.
- FLANDIN, NACHT et BERNARD. — Intoxication par l'apiol pur. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 juin 1934, p. 967.
- FONT-RÉAULT (P. de). — Un nouveau cas de septicémie primitive à bacillus funduliformis. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, n° 2, p. 72, 18 janvier.
- FOUQUET. — Les hémorragies des hépatiques, rôle respectif du foie et de la rate. *Thèse de Paris*, 1933.
- FRADIN. — Les néphrites saturnines à évolution curable. *Thèse de Paris*, 1935.
- FRANÇOIS et VAGUE. — Hépatonéphrite post abortum. *S. de Méd. de Marseille*, janvier 1935.

- GARNIER. — Les formes sévères de l'ictère infectieux. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 mai 1916.
- L'ictère infectieux à recrudescence fébrile. *Presse Méd.*, 31 août 1916.
- L'ictère infectieux à phénomènes généraux prédominants. *Paris Méd.*, 4 décembre 1916.
- GARNIER et REILLY. — L'ictère infectieux à spirochète. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 décembre 1916.
- GAUJOUX et BRAHIC. — A propos des hépatonéphrites. La fonction uréosécrétoire au cours des ictères. *Bull. Méd.*, 17 juin 1933, p. 425.
- A propos des hépatonéphrites. *Arch. de Méd. Gén. et Col.*, 1934, n° 2.
- GAUJOUX, BRAHIC et VAGUE. — Hépatonéphrite subaiguë à forme œdémateuse. *Com. Méd. des Bouches-du-Rhône*, 5 avril 1935.
- GAUTHIER, CHATRON et SEIDMANN. — Intoxication par le tétrachlorure de carbone, hyperazotémie élevée, effondrement de la R. A., alcalinisation et rechloruration, guérison. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 décembre 1933, p. 1638.
- HALBRON, BOSQUET et TIFFENEAU (J.). — Intoxication mortelle par un révélateur photographique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, n° 29, p. 1596, 30 octobre.
- HALITA. — Ictère toxi-infectieux avec hydropisie. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 juillet 1927.
- HARVIER, MERKLEN et ANTONELLI. — Néphrite urémigène consécutive à une septicémie à perfringens. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 mai 1934, p. 691.
- JEULAIN. — L'intoxication par le tétrachlorure de carbone. *Thèse de Paris*, 1933.
- JOUBE (A.) et VAGUE. — Hépatonéphrite suraiguë d'origine indéterminée. *Com. Méd. des Bouches-du-Rhône*, 5 avril 1935.
- KAYSER. — Le métabolisme des corps créatiniques. *Thèse de Paris*, 1934.
- Notions sur la biochimie des corps créatiniques. *Ann. Ther. Biol.*, 15 février 1933.
- LABBÉ (Marcel). — Discussion à propos de la communication de MM. Pagniez et Escalier. *B. M. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 26 février 1926, p. 321.
- LAEDERICH. — Modifications hépatiques consécutives aux altérations rénales. *Thèse de Paris*, 1906-1907.
- LAEDERICH, MAMOU et ARAGER (M^{lle}). — Intoxication mortelle par l'apiol. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 mai 1932, p. 746.

- LAEDERICH, BERGER (J.), MAMOU et BEAUCHESNE. — Hépatonéphrite *postabortum* avec ictère hémolytique et anurie, transfusions sanguines massives et décapsulation rénale, guérison. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 juin 1933, p. 905.
- LOEPER et MERKLEN (F.-P.). — Le soufre du sang et la pigmentation dans la septicémie à *perfringens*. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933, n° 24, p. 963. 7 juillet.
- LANCEREAUX. — Des ictères graves et des hépatites parenchymateuses. *Rev. de Méd.*, 1882, p. 605.
- LANÇON. — Étude de l'intoxication par les polypeptides. *Thèse de Paris*, 1934.
- LAZERAT. — L'ictère grave apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes. *Thèse de Paris*, 1926.
- LEMIERRE. — Discussion à propos de la communication de MM. Pagniez et Escalier. *B. M. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 26 février 1926, p. 323.
- LEMIERRE, LAUDAT et RUDOLF. — Hépatonéphrite aiguë mortelle avec azotémie et hypochlorémie. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 avril 1930, p. 599.
- LEPAGE. — Étude de la pyélonéphrite dite gravidotoxique. *Thèse de Paris*, 1934.
- LE TENSORER. — Les néphrites au cours de la syphilis secondaire. *Thèse de Paris*, 1934.
- MARTIN et PETTIT. — *La spirochétose ictéro-hémorragique*. Un vol. Masson, 1919.
- MAY et BOULIN. — Ictère grave avec septicémie colibacillaire simulant une spirochétose ictérohémorragique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 février 1926, p. 324.
- MERKLEN (Pr.). — Ictère grave. Hépatonéphrite aiguë massive. *La Presse Méd.*, 3 avril 1916, p. 151.
- Sur une forme d'insuffisance hépato-rénale aiguë. *Revue de Médecine*, mars 1916.
- MERKLEN et LIOUST. — L'azotémie dans les ictères infectieux. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 novembre 1916.
- Un cas d'azotémie préictérique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 février 1917, p. 215.
- MERKLEN, BICART et ADNOT. — Hépatonéphrite aiguë grave. Urée, chlore. R. A., guérison. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 juillet 1931, p. 1230.
- MERKLEN et ADNOT. — Spirochétose ictérique, azotémie et fièvre. Rétention chlorurée sèche. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, p. 247, 19 février.
- MERKLEN et WAITZ. — Décharge précoce de spirochètes intracellulaires dans les urines de malades atteints de spiro-

- chétose ictéro-hémorragique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 48, 29, 1433, 18 novembre 1932.
- MEYER (Paul). — Intoxication avec protidolyse après vomissements. *Klinische Wochenschr.*, 1932, p. 1383, n° 33, 13 août.
- MOGENA (H. G.). — L'ictère provoqué par l'atophan. *Rev. Méd. chir. des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, n° 3, mai-juin 1933, p. 196.
- MONDOR. — Les avortements mortels. Un vol. Masson, 1936.
- NETTER. — Discussion à propos de la communication de MM. Brulé et Lenègre, *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 mai 1932, p. 861.
- NOBÉCOURT. — Néphrites et hépatonéphrites dans les pneumonies des enfants. *Progrès Médical.*, n° 40, 1^{er} octobre 1927, p. 1526.
- OBERLING. — Morphologie et Physiologie comparée des néphrites. Essai de classification anatomo-étiologique. *Ann. d'anatomie pathol.*, mai 1924.
- OLMER, CORNIL et VAGUE. — Nouvelles recherches biologiques et anatomiques sur l'intoxication apiolique expérimentale. *Soc. de Biol.*, juillet 1935.
- L'hépatonéphrite phallinique expérimentale. *Soc. de Biol.*, juillet 1935.
- OLMER, PAILLAS et VAGUE. — Cf. Thèse Vague, *loc. cit.*, p. 240.
- PAGNIEZ et ESCALIER. — Hépatonéphrite avec énorme azotémie suivie de paratyphoïde B. Guérison, *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 février 1926, p. 316.
- PAGNIEZ et SCHEIKEWITCH. — Un cas d'ictère avec néphrite. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, II, p. 1180.
- PARAF, CHATRON et DUPERRAT. — Hépatonéphrite post-abortum terminée par la guérison. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, 1^{er} mai, n° 15, p. 696.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, GILBRIN et GAUTHIER-VILLARD (M^{lle}). — Néphrite expérimentale par les sels d'or, parallélisme entre l'élimination du métal et les lésions histologiques. *Ann. de Méd.*, février 1935.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, DELAFONTAINE, HAMBURGER et GAUTHIER-VILLARD (M^{lle}). — Hépatonéphrite toxique, azotémique avec hypochlorémie plasmatique et globulaire. R. A. normale, échec de la rechloruration. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin 1933, p. 853.
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — Les hépatonéphrites aiguës in Problèmes actuels de pathologie médicale. 1934, Masson, p. 315.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et DÉROT. — Essai de classification des principaux types d'hépatonéphrites. *Bulletin médical*, 7 novembre 1931.

- PASTEUR VALLERY-RADOT, DÉROT et GAUTHIER-VILLARD (Mlle). — Néphrite avec azotémie, albuminurie, épanchement dans les séreuses obtenu chez le lapin par l'injection de filtrat streptococcique. *Soc. de Biol.*, 10 juin 1933.
- PATOIR (A.) et PATOIR (G.). — L'intoxication apiolique. *Paris Médical*, t. XCVII, n° 46, p. 397, 16 novembre 1935.
- POLONOWSKI et BOULANGER. — L'ammoniogénèse rénale dans les néphrites et les néphroses. *Acad. de Méd.*, 29 décembre 1931, *Presse Méd.*, 11 mai 1932.
- PORGES. — Le coma hypochlorémique. *Klinische Wochenschr.*, 1932, p. 187, 30 janvier.
- QUÉNU. — De l'ictère grave post-chloroformique. *Bulletin médical*, 22 mai 1909, p. 479.
- RATHERY. — Néphropathie et néphrite, Baillière, 1934.
- RATHERY et DÉROT. — Acidose rénale, *Rapport présenté au Congrès de l'Insuffisance rénale*, Évian, septembre 1933.
- Recherches récentes sur les rétentions azotées dans les néphrites chroniques. *Gazette médicale de France*, 15 septembre 1932.
- RATHERY, DÉROT et MOLINES. — Étude biologique d'un cas d'hépatonéphrite infectieuse aiguë. *B. M. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 6 juillet 1934, p. 1221.
- RATHERY. — Les conceptions modernes des néphrites et leur classification. *Journ. de Méd. et de Chir. prat.*, 10 septembre 1934, p. 609.
- RATHERY et FROMENT. — La classification des néphrites. *Presse Méd.*, 25 mars 1934, p. 473.
- Un essai de classification des néphrites. *Presse Méd.*, 4 avril 1934, p. 529.
- RATHERY et MICHEL. — Néphrite suraiguë. Anurie et mort consécutive à l'ingestion répétée de petites doses de sous-acétate de plomb. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. XLVII, p. 962, 12 juin 1923.
- REILLY. — Spirochétose ictérique. *Thèse* 1918-1919.
- RIBOT. — Foie rénal. *Thèse de Paris*, 1908-1909.
- RICHARDIÈRE. — Sur un cas d'ictère grave à forme rénale. *Sem. Méd.*, 1890, p. 401.
- RICHT (Charles, fils) et COUDER. — Hépatonéphrite au tétrachlorure de carbone. *B. M. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 8 juillet 1932, p. 1247.
- RIVET. — Un cas mortel d'hépatonéphrite aiguë spirochétosique. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 juillet 1931, p. 1239.
- RUDOLF (M.). — L'hypochlorémie. Un vol. 218 pages, Doin, édit., Paris, 1931.
- RUGE. — Hépatonéphrite mortelle après anesthésie par le tri-bromoéthanol. *Zentr. fur. Chir.*, 26 septembre 1932.

- SAINT-PAU. — L'hépatonéphrite apiolique. *Thèse de Lyon*, 1930.
- SATO. — Études sur l'hormone désintoxicante du foie (yakriton). *The Tohoku Journal of experimental Medicine*, t. XX, n° 516, 20 mars 1933.
- SAVY et THIERS. — Hépatonéphrite pneumonique avec azotémie et rétention chlorée, compliquée d'acétonurie et d'une méningite cliniquement et anatomiquement latente. Intégrité des plexus choroïdes. *Lyon Méd.*, 6 janvier 1929.
- Les méningonéphrites (les méningites infectieuses latentes dans les urémies nerveuses des néphrites et des ictères graves). *Ann. de Médecine*, t. XXVII, n° 1, janvier 1930.
- SCHMARINE (Véra). — De la néphrite pneumococcique chez l'enfant. *Thèse de Paris*, 1910-1911.
- SEPET et VAGUE. — *Thèse Vague, loc. cit.*
- SEZARY et LENÈGRE. — Le fonctionnement rénal chez les syphilitiques secondaires. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 novembre 1933, p. 1278.
- SUTTON. — Atrophie jaune aiguë du foie après atophan. *J. A. M. A.*, 91, 310, 12 août 1928.
- TAPIE. — Hépatonéphrite aiguë massive, anurie hyperazotémie, réaction myéloïde aberrante. Guérison. *Presse Médicale*, 17 octobre 1918, p. 534.
- TEICHMANN-MORTCHE. — Syndrome ictéro-urémique à perfringens. *Thèse de Paris*, 1934.
- THIOLLET. — Intoxication par l'amanite phalloïde. *Thèse de Bordeaux*, 1933.
- TIXIER et ECK. — La signification de l'azotémie et de la cholestérolémie. Le rôle de la rétention tissulaire, le cycle de éliminations après stimulation thérapeutique des fonctions hématorénales. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, n° 23, p. 1196, 6 juillet 1934.
- TEISSIER, REILLY, RIVALIER, STEFANESCO et BOURGEOIS (J.). — Les septicémies primitives à funduliformis, étude clinique bactériologique et expérimentale. *Ann. de Méd.*, juillet, 1931.
- THIERS. — L'urémie convulsive. *Thèse de Lyon*, 1927-1928.
- TOUZÉ. — La néphrite post-septicémique à perfringens. *Thèse de Paris*, 1934.
- TRILLAT, MICHON et THIERS. — Intoxication par l'apiol. *Soc. d'Obs. et de Gyn. de Lyon*, 1^{er} juin 1931.
- TRILLAT et THIERS. — A propos d'un cas d'intoxication mortelle par l'apiol à forme anurique. *Ann. de Méd.*, t. XXX, n° 2, juillet 1931, p. 176.
- TRUC et ARNAL. — Insuffisance hépato-rénale, ictère grave et anurie. *Arch. de la Soc. des Sciences méd. de Montpellier*, août 1932.

- TZANCK, JAMMET (M^{lle}) et NÉGREANU. — Les néphrites de la syphilis secondaire. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 juin 1934, p. 1052.
- UMBER. — Atrophie aiguë et subaiguë du foie. *Klin. Woch.*, 5 août 1922, p. 1585.
- VAGUE. — Les hépatonéphrites aiguës. Etude clinique anatomique et expérimentale. Un vol. 638 p., Masson, édit., 1935.
- VIDAL (Victor). — Les fonctions hépato-rénales au cours de l'acridinothérapie. *Thèse de Lyon*, 1931.
- VIRE, RIMBAUD et LAFON. — Hépatonéphrite après injections de neptal chez un cirrhotique. *Arch. de la Soc. Méd. et Biol. de Montpellier*, février 1933.
- WEILL (A.-M.). — Les septicémies puerpérales à *perfringens*. *Thèse de Paris*, 1932.
- WIDAL et ABRAMI. — Ictère infectieux avec rétention et urémie sèche par azotémie. Perméabilité des voies biliaires, hyperplasie des cellules hépatiques. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 novembre 1908, p. 523.
- WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERG. — Ictère grave hémolytique d'origine septicémique, dû au *bacillus perfringens*. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 novembre 1910.
- WIDAL et MAY (E.). — Spirochétose ictéro-hémorragique. *Nouveau Traité de Médecine*, fascicule 16, Pathologie du foie et des voies biliaires, pp. 297-366.
- WIDAL et RONCHÈSE. — Rapports de différentes substances azotées retenues dans le sérum sanguin au cours du mal de Bright. *Soc. de Biol.*, 3 février 1906. p. 245.
- WILCOX (W.). — Toxie jaundice. *Lancet*, 11 juillet 1931, p. 57-63.
- ZUCCOLI (G.) et VAGUE (J.). — Septicémie à staphylocoque chez un nourrisson, hépatonéphrite avec syndrome hémorragique terminal : *Com. Méd. des Bouches-du-Rhône*, 19 octobre 1934.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER. — Définition de l'Hépatonéphrite	5
CHAPITRE II. — Les éléments du syndrome hépatonéphritique	9
a) Les symptômes cliniques	9
Syndrome hépatobiliaire	9
Syndrome urinaire	12
Syndrome hémorragique	16
Syndrome nerveux	18
Les Syndromes accessoires	19
Les Complications	21
b) Le Syndrome humoral	23
Modification de l'équilibre azoté	23
Les caractères de l'azotémie hépatique	25
Protides	28
Lipides	29
Glucides	30
Éléments minéraux	31
Équilibre acidobasique	36
CHAPITRE III. — Les aspects cliniques	39
a) Hépatonéphrites élémentaires	39
Hépatonéphrite simple	39
Hépatonéphrite hémorragique	41
Formes frustes	45
b) Hépatonéphrites complexes	46
Hépatonéphrite avec syndrome hémolytique	46
Hépatonéphrite avec syndrome méningé	48
Hépatonéphrite avec œdème	50
c) Hépatonéphrites chroniques	52
CHAPITRE IV. — Diagnostic	53

CHAPITRE V. — Étiologie et Formes cliniques étiologiques . .	61
Hépatonéphrite infectieuse	61
Hépatonéphrites toxiques	63
Hépatonéphrites cryptogénétiques	64
CHAPITRE VI. — Anatomie pathologique.	67
Le Foie	67
Les Reins	68
CHAPITRE VII. — Le pronostic	71
CONCLUSIONS	74
BIBLIOGRAPHIE	77